
**Klinik für Neurologie, Schwerpunkt Schlafmedizin
der Hephata Klinik Schwalmstadt-Treysa**

Prof. Dr. med. Geert Mayer

in Zusammenarbeit mit dem interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Leiter: Prof. Dr. med. Ulrich Koehler

**Validierung einer automatischen Auswertung
von Muskelaktivität in Polysomnographien von Patienten mit REM
Schlafverhaltensstörungen (REM sleep behaviour disorder = RBD)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
an der Philipps-Universität Marburg
im Fachbereich Humanmedizin
vorgelegt von
Tobias Rosenberg
aus Leipzig
Marburg 2016

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg in 12/2012**

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. med. Geert Mayer

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. U. Koehler

Inhaltsverzeichnis

Tabellen und Abbildungsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
1.0 Einleitung	1
1.1. RBD	6
1.2. Epidemiologie, Demographie, Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.3. Pathophysiologie	10
1.4. Diagnostik	24
1.5. Differenzialdiagnosen	27
1.6. Therapie	30
1.7. Schlafmedizin und Schlafstadien	33
2.0. Fragestellung	39
3.0. Material und Methoden	42
4.0. Ergebnisse	57
5.0. Diskussion	71
6.0. Ausblick	80
7.0. Zusammenfassung	82
8.0. Summary	85
9.0. Literaturverzeichnis	88
10.0. Danksagung	94
11.0. Curriculum Vitae	95
12.0. Verzeichnis der akademischen Lehrer	96
13.0. Ehrenwörtliche Erklärung	97
14.0. Anhang	98

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Modell zur Darstellung des REM- Schlafes in Studien bei Katzen (Boeve et al. 2007)
Abbildung 2	Modell zur Darstellung der Pathophysiologie von RBD in Studien bei Katzen (Boeve et al. 2007)
Abbildung 3	Modell zur Darstellung der Pathophysiologie von RBD in Studien an Ratten (Boeve et al. 2007)
Abbildung 3a	Modell zur Darstellung der Pathophysiologie von RBD in Studien an Ratten(Boeve et al. 2007)
Abbildung 4	Doppel-Flip-Flop-Schalter nach (Lu et al. 2006) und (Ramaligam et al. 2013) zur Erläuterung des neuronalen Schaltkreises zur Regelung des REM-Schlafes und der Muskelatonie
Abbildung 5	Grafik von publizierten Fällen bei RBD mit assoziierten Hirnstamm-Läsionen beim Menschen (Boeve et al. 2007)
Abbildung 5a	Liste von Medikamenten, welche die Schwere und Frequenz von RBD beeinflussen (Boeve et al. 2007)
Abbildung 6	Modell der in die Kontrolle des REM Schlafes involvierten Kerngebiete(Boeve et al. 2007)
Abbildung 7	Modell des Pathophysiologischen Verständnisses von RBD beim Menschen (Boeve et al. 2007)
Abbildung 8	Übersicht klinischer Syndrome und histopathologischer Erkrankungen und ihren assoziierten Proteinablagerungen. Im Wesentlichen handelt es sich um neurodegenerative Erkrankungen, die eine Demenz und/ oder Parkinson verursachen. Rot dargestellt sind die Syndrome und Störungen, die häufig mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) assoziiert sind. Diejenigen, die selten mit RBD assoziiert sind, werden blau dargestellt. Syndrome und Störungen, die mit RBD mindestens einen zugeordneten, überprüften Fall haben, werden kursiv gedruckt. Schwarz gedruckte haben bisher keine gemeldeten Fälle, die mit RBD assoziiert sind. Aus (Boeve 2010)
Abbildung 9	RBD Fragebogen -For each lifetime item, Q1–Q5 and Q13 were scored as follows: “don’t know” = 0, “no” = 0, “yes” = 1; Q6–Q12 were additionally weighted: “don’t know” = 0, “no” = 0, “yes” = 2. For each recent 1-year frequency item with a five-point scale, Q1–Q5 and Q13 were scored as follows: “no” = 0, “yes/once or few times per year” = 1, “once or few times per month” = 2, “1–2 times per week” = 3, “3 times

or above per week” = 4; Q6–Q12 were additionally weighted: “no” = 0, “yes/once or few times per year” = 2, “once or few times per month” = 4, “1–2 times per week” = 6, “3 times or above per week” = 8. The total RBDQ-HK score was calculated by the sum of the scores of all lifetime items and recent 1-year frequency items. The total RBDQ-HK score can be ranged from 0 to 100. (Li et al. 2010)

Abbildung 9a)	Speculative Mechanism of Action of Melatonin in RBD (McGrane et al. 2015)
Abbildung 10	Standardableitung einer PSG im Schlaflabor (Penzel 2005)
Abbildung 11	Veränderung des Schlafes während der Entwicklung (Borbély 1991, 1984)
Abbildung 12	Idealtypisches Schlafprofil eines jungen Erwachsenen. Stadium 1 und 2 entspricht dem Leichtschlaf, Stadium 3 und 4 dem Tiefschlaf (Penzel 2005)
Abbildung 13	Schlafstadien und EEG Spektren einer Nacht (Borbély 1991, 1984)
Abbildung 13a	Schlafprofil einer Nacht (Borbély 1991,1984)
Abbildung 14	Verteilungsdiagramm der untersuchten Patienten
Abbildung 15	Deskriptive Altersverteilung – Statistik
Abbildung 16	EDF Trace Übersichtsbild der Arbeitsfläche (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 17	Exemplarischer zeitlicher Ausschnitt einer Ereignismarkierung aus EDF Trace Software (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 18	Ausschnitt EMG-Tonus (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 19	Arbeitsschritte der automatischen Analysemethode (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 20	Analyse EMG Hüllkurve (Mayer et al. 2008)

Abbildung 21	Ausschnitt aus EDFTrace Software mit visuellen und automatischen Markierungen (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 22	4-Felder-Tafel zur Berechnung unterschiedlichster Parameter – Beispiel (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 23	Beispiel für Gleichrichtung und Quantifizierung von einem submentalen Muskel EMG-Signal (Ferri et al. 2008)
Abbildung 24	Gleichrichtung des EMG-Signals (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 25	Amplitudenermittlung und Korrektur mittels Subtraktion der Grundlinienaktivität (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)
Abbildung 26	Blant-Altman-Diagramme für den Vergleich von automatischer gegen manuelle Analyse nach Mayer (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)
Abbildung 26a	Darstellung der ROC-Analyse mit AUC-Werten für die automatische und manuelle Analyse nach Mayer (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)
Abbildung 27	Darstellung der ROC Analysen und Histogramme der einzelnen Methoden bei der Kinnmessung in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)
Abbildung 28	Darstellung der ROC-Analysen und Histogramme der einzelnen Methoden bei der Extremitätenmessung in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)
Abbildung 28a	Darstellung der ROC Analysen und Histogramme der vergleichenden Methoden bei den Kinnmessungen in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

- Abbildung 28b Darstellung der ROC-Analysen und Histogramme der vergleichenden Methoden bei den Extremitätenmessungen in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)
- Abbildung 29 Tabellarische Zusammenfassung der ROC-Analysen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Association of sleep medicine
AUC	area under the curve
CGI	clinical global impression
cPAP	continuous positive airway pressure
DLB	Demenz mit Lewy Körpern
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulogramm
ICSM	Internationale Klassifikation für Schlafmedizin
IPT	(3-iodopropen-2-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl) tropane
LC	Locus coeruleus
LDTN	lateralodorsaler, tegmentaler Nucleus
LMI	long movement index
LPT	laterales, pontines Tegmentum
MAO	Monoaminoxidase
MRCF	magnozelluläre, retikuläre Formation
MSA	Multisystematrophie
MTA	medizinisch – technische Assistentin
N-REM	Non- REM

OSA	obstruktive Schlafapnoe
PD	Parkinson Syndrom
PPN	pedunculopontiner Nucleus tegmentalis
PSG	Polysomnographie
PSP	progrediente supranukleäre Paralyse
RBD	REM sleep behaviour disorder
REM	Rapid eye movement
RN	Raphekern
ROC	Receiver operating characteristics
RWA	REM-Sleep without Atonia
SLD	N. Sublaterodorsalis
SMI	short movement index
SN	Substantia nigra
SPECT	single photon emission computed tomography
vIPAG	ventrolaterales periaquädukales Grau

1.0. RBD

„Es sieht so aus, als hätte die Welt auch uns Erwachsene nicht ganz, nur zu zwei Dritteln; zu einem Drittel sind wir überhaupt noch ungeboren. Jedes Erwachen am Morgen ist dann wie eine neue Geburt.“

Sigmund Freud

Für die meisten Menschen ist der Schlaf so selbstverständlich, dass sie erst anfangen nach Entstehung und Sinn desgleichen zu fragen, wenn er zum Problem wird. Der Schlaf bezeichnet einen veränderten Bewusstseinszustand mehrerer Stunden, der vom Zustand des Wachens so verschieden ist, dass man sagen könnte, der Mensch bewege sich in zwei völlig verschiedenen Welten.

Obwohl der Schlaf die Menschen seit Langem fasziniert, blieb er doch über viele Jahrhunderte hinweg ein Gegenstand des Mystischen und Spekulativen. Das Problem bestand vornehmlich in der fehlenden wissenschaftlichen Beobachtung. Zwar war es möglich, äußere Zeichen, wie die Bewegung im Schlaf, die Atmung und die Körpertemperatur nachzuvollziehen, aber sobald man Erkenntnisse beispielsweise über die Schlaftiefe eruieren wollte, blieb lange Zeit nur die Möglichkeit des Erweckens, was mit einer verzerrenden Manipulation des zu beobachtenden Gegenstands einher ging.

Dieser gordische Knoten zur objektiven Sammlung von Daten und Erkenntnissen über den Schlaf begann sich langsam zu lösen, als es Hans Berger in den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts erstmals gelang, Hirnströme als spezifische „Wellen“ über der Schädelkalotte abzuleiten, die uns heute als charakteristische elektroencephalografische (EEG) Muster im Verlaufe des Schlafes bekannt sind.

Diese Beschreibung war zunächst noch sehr grob, aber in den 1930er Jahren, also nur wenig später, gelang es den amerikanischen Physiologen Loomis und Davis typische Veränderungen eines Schlaf- EEGs zu beobachten und aus der Veränderung, konkret einer Zu- bzw. - Abnahme der Wellenaktivität, ein erstes Schlafmuster zu entwickeln. Der REM- Schlaf war zu dieser Zeit aber noch nicht bekannt. Kleitman, Aserinsky und Dement begannen sich 1952 mit dem Phänomen der langsamen und pendelnden Augenbewegungen zu beschäftigen. Bis dato waren diese Bewegungen nur bei zielgerichteten Blickänderungen im Wachzustand bekannt. Es war für die Forschungsgruppe sehr überraschend, als sie ähnliche Befunde während des Schlafes fanden. Als sie die Probanden beim Auftreten dieser Befunde weckten, berichteten diese von lebhaften Träumen (Borbély 1991, 1984). Diese Phasen sind uns heute als REM Schlafphasen bekannt.

Seit dieser Zeit hat sich die moderne Schlafmedizin kontinuierlich weiterentwickelt und differenziertere Einteilungen von Schlafstörungen hervorgebracht. In der aktuellen „International Classification of sleep disorders“ von 2014 finden sich schon über 70 unterschiedliche Schlafstörungen (The international classification of sleep disorders 2014).

In der heutigen Zeit, wo zunehmende Ökonomisierung und Effizienzdenken den Menschen zu bestimmen scheint, bildet der Schlaf ein letztes Refugium, welches noch nicht durch kapitalistische Enteignung ausgebeutet ist (Crary 2014).

In diesem Zusammenhang scheint es mehr als verständlich, dass Schlafstörungen in den letzten Jahren kontinuierlich zunehmen und begründet damit auch ihre gesundheitspolitische Relevanz für jeden einzelnen Menschen.

In einer 2009 von der DAK Krankenkasse durchgeführten bundesweiten Befragung

gaben 28,1% der Befragten im Alter von 35 bis 65 Jahren an, in den vergangenen 3 Monaten unter Schlafstörungen gelitten zu haben (Statistik Portal Deutschland).

Eine Entität der Schlafstörungen bildet die REM- Schlafverhaltensstörung, kurz RBD (REM sleep behaviour disorder), die erstmals 1986 von Schenck beschrieben wurde und die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein soll.

Zwar bildet RBD nur einen kleinen Ausschnitt der bekannten Schlafstörungen und ist für sich genommen heute eine behandelbare Erkrankung. Sie hat trotzdem zunehmend die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Forschung erlangt. Dies ist nicht zuletzt der Erkenntnis geschuldet, die Schenck 1996 publizierte (Schenck und Mahowald 1996). In dieser wurde gezeigt, dass RBD mit einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Multisystematrophie (MSA), Demenz mit Lewy Körpern (DLB) und der Parkinsonschen Krankheit (PD) assoziiert ist. 15-20 Jahre vor dem Auftreten erster Symptome der sogenannten α - Synukleinopathien kann bereits eine RBD beobachtet werden. Das warf die Frage auf, ob RBD eine Art Prädiktor darstellt.

Dadurch ergab sich einerseits die Möglichkeit zu einem tieferen Krankheitsverständnis der neurodegenerativen Erkrankungen und andererseits die Chance auf eine vorzeitige neuroprotektive Interventionsmöglichkeit.

Zwar ist an diesen Fragestellungen die letzten Jahre ausgiebig geforscht worden, es sind aber immer noch eine Reihe von Fragen offen.

In den aktuellen Klassifikationen ist RBD gekennzeichnet durch einen Anstieg von phasischer und tonischer Muskelaktivität im REM- Schlaf. Die Muskelatonie, die eine sinnvolle Blockade gegen das Ausagieren der Träume darstellt, ist dabei aufgehoben. Der Verlust von Muskelatonie erzeugt ein weiteres diagnostisches Kriterium, nämlich Verletzungen des betroffenen Patienten bzw. des Bettpartners durch Ausagieren der

Träume (The international classification of sleep disorders 2014).

Dieser diagnostische Kriterienkatalog kann als aktueller Konsens angesehen werden. Wegen seiner vorhandenen diagnostischen Unsicherheiten besteht das Ziel der momentanen Forschung in der verbesserten Eingrenzung der für RBD spezifischen, pathologischen Charakteristika und der Abgrenzung gegenüber in Frage kommender Differenzialdiagnosen.

Bisher erfolgt die Diagnostik von RBD in qualifizierten, schlafmedizinischen Zentren mit einer mehrtägigen Aufzeichnung von Polysomnographien (PSG). Diese müssen dann zeitaufwendig und per Hand nach den jeweiligen Diagnosekriterien ausgewertet werden.

Es wurden schon verschiedene computergestützte Verfahren entwickelt, um die Auswertung zu erleichtern und auswerterbasierte Messfehler zu reduzieren. Allerdings geht aus einer 2013 veröffentlichten Metaanalyse der internationalen RBD study group hervor, dass bisher noch keine Einigung über die relevanten Parameter Dauer und Ausprägung von Muskelaktivität erzielt werden konnte (Schenck et al. 2013a).

Obzwar von den unterschiedlichen Arbeitsgruppen Cut Off Werte zur Unterscheidung von normaler zu pathologischer Muskelaktivität im REM Schlaf vorgeschlagen wurden, existieren aufgrund der jeweils verschiedenen Methoden bis heute aber keine generell verbindlichen Werte.

1.

Die automatische, computerbasierte Analyse von Mayer und Kesper, orientierend an der von Eisensehr et al. 2003 etablierten quantitativen und zeitlichen Einteilung in kurze (SMI) und lange (LMI) Muskelaktivität, soll im Konkreten hier untersucht werden.

Es wurden manuelle und automatische Analysen von Patienten mit idiopathischen RBD und Kontrollpersonen angefertigt und hinsichtlich Sensitivität und Spezifität untersucht.

Dabei waren sowohl die Gesamtindizes, als auch jede einzelne, als Muskelaktivität markierte Phase, Gegenstand des Vergleiches.

2.

Die automatische Analyse nach Mayer wurde zusätzlich mit anderen Auswertemethoden verglichen. Dazu wurde von Kesper eine automatische Auswertung anhand der Kriterien von Lapierre & Montplaisir entwickelt und mit einer Handauswertung verglichen. Lapierre & Montplaisir haben 1992 als erste Autoren mit der phasischen EMG- Dichte einen Vorschlag zur Quantifizierung von Muskelaktivität vorgelegt (Lapierre und Montplaisir 1992).

3.

Ein von Ferri vorgeschlagene Auswertungsmethode wurde ebenfalls hinzugezogen und mittels einer automatischen Analyse der Ferri Atonie Index ermittelt. Dieser 2008 erstmals veröffentlichte Index ist ein quantitativer, mathematischer Algorithmus mit guter Trennschärfe zwischen gesunden und RBD- Patienten (Ferri et al. 2008).

4.

Es soll geprüft werden, inwiefern die einzelnen Methoden ähnliche Ergebnisse hinsichtlich gesteigerter Muskelaktivität im REM- Schlaf liefern und ob sich durch den Vergleich eine objektivere Beschreibung von Cut Off Werten erzielen lässt.

5.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, durch die Weiterentwicklung der Auswerteverfahren die bestehende Ungenauigkeit hinsichtlich der Diagnostik von RBD zu reduzieren

1.1. Definition RBD

Menschen, die aus dem REM- Schlaf erweckt werden, können lebhaft über gerade erlebte Träume berichten. Aus diesen Beobachtungen entwickelte sich die Erkenntnis, dass in gewissen Phasen des Schlafes geträumt wird. Lange nahm man an, dass diese Phasen die einzigen sind, in denen das Träumen stattfindet. Heute weiß man, dass auch in den Non- REM- Phasen geträumt wird (Borbély 1991, 1984). Was Träumen für Funktionen hat, ist noch nicht abschließend geklärt. Es wird postuliert, dass es unter anderem Erlebtes ins Langzeitgedächtnis als Erfahrungsmomente aufnimmt (Diekelmann 2010).

Neben den schnellen Augenbewegungen, die der REM- Phase ihren Namen gegeben haben, gibt es weitere charakteristische Eigenschaften. Damit der Träumer das Geträumte nicht ausagiert, wird im REM- Schlaf cortical die Muskelaktivität geblockt.

Die REM- Schlafverhaltensstörung wird zu der Gruppe der Parasomnien gezählt. Damit ist zunächst eine während des Schlafes auftretende, unangemessene Verhaltensstörung gemeint, die sich im Verlust der physiologischen Muskelatonie äußert. Dadurch werden die Traum inhalte in Form von komplexen motorischen Aktivitäten sichtbar. Vereinzelt motorische Aktivitäten während des REM- Schlafes sind beschrieben und als physiologisch anzusehen, vor allem weil sie zu keiner unmittelbaren Beeinträchtigung des Patienten führen (Das AASM-Manual zum Scoring 2007).

Das Problem bei RBD besteht in der erhöhten Verletzungsgefahr für den Patienten und potenzieller Bettpartner sowie in der Unterbrechung des Schlafes. Das Spektrum der ausgelebten Träume ist mannigfaltig und kann sich durch Reden, Schreien über Schlagen und Boxen bis zum Sturz aus dem Bett präsentieren. Typischerweise haben die Inhalte des gerade Geträumten bei Patienten mit RBD einen aggressiven bis verteidigenden

Charakter. Es sind meist gewalttätige Träume, der Patient fühlt sich bedroht, muss sich verteidigen oder fliehen, meist vor anderen Menschen oder Tieren. Diese Korrelation von RBD und „violent dreams“ ist bis heute nicht wirklich geklärt. Sie wird unter dem Begriff des Isomorphismus geführt und wird in der Befragung von Patienten mit erfasst (The international classification of sleep disorders 2014).

Diese Beschwerdekongstellatation unterstreicht die Relevanz der Erkrankung sowohl für den Patienten als auch für den Mediziner. Allerdings hätte RBD für sich genommen wohl kaum ein so nachhaltiges Interesse in der wissenschaftlichen Forschung bekommen, wenn nicht darüber hinaus bekannt geworden wäre, dass RBD eine hohe Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. PD oder MSA besitzt. Dieses Erkenntnis hat nicht zuletzt neue Fragen bezüglich der Neuropathologie und Genese von neurodegenerativen Erkrankungen aufgeworfen, sondern auch die Hoffnung auf eine neuroprotektive Interventionsmöglichkeit gespeist.

Bevor im Einzelnen weitere Grundlagen über RBD vermittelt werden sollen, ist an dieser Stelle eine kurze, vorgehende Unterteilung von RBD sinnvoll.

Wie bei vielen anderen Erkrankungen auch, kann RBD eingeteilt werden in eine Form, die mit anderen Erkrankungen kombiniert auftritt und dann als symptomatische oder sekundäre Form bezeichnet wird, wie beim gemeinsamen Auftreten mit der Narkolepsie. Falls derartige Koinzidenzen nicht vorhanden ist, spricht man von der primären oder idiopathischen Form der RBD.

1.2. Epidemiologie, Demographie, Ätiologie und Risikofaktoren

Obwohl die generelle Studienlage für RBD in den letzten Jahren exponentiell gewachsen ist, stehen nur wenige valide Daten zur Demographie und Epidemiologie zur Verfügung.

Gesammelten Daten zufolge ist RBD in der männlichen Bevölkerung signifikant häufiger (87% männlich vs. 13% weiblich). Zwar gibt es eine breite, zeitliche Variation beim Auftreten der ersten Symptome, allerdings entwickeln diese sich meistens im Alter zwischen 40-70 Jahren. Bei Patienten, deren Symptome vor dem 40. Lebensjahr auftreten, besteht zumeist zusätzlich eine Narkolepsie, die oft mit RBD vergesellschaftet ist. Die Daten legen einen Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und dem Auftreten einer späteren neurodegenerativen Erkrankung nahe. Dabei ist das Parkinson-Syndrom und die Demenz mit Lewy Bodies (beide 82%) häufiger mit RBD assoziiert als die Multisystematrophie (64%). Dieser Unterschied und deren Bedeutung ist derzeit noch Gegenstand der Forschung (Boeve 2010).

Ein ebenso in diesem Zusammenhang noch ungelöstes Problem fand Niederschlag in der aktuellen Leitlinie der AASM. Die Tatsache, dass RBD vermehrt in der männlichen Bevölkerung auftritt, bei neurodegenerativen Erkrankungen aber keineswegs diese Präferenz des männlichen Geschlechtes auffällt, führte zu der Frage, warum die weiblichen Patienten nicht schon früher erfasst werden. Eine mögliche Erklärung liegt in der vermuteten milderer Ausprägung früher Symptome, welche durch die noch vorhandenen diagnostischen Lücken bisher nicht erfasst werden.

Eine der wenigen, umfassenden Sammlungen zur Erfassung der Epidemiologie stammt von Ohayon aus dem Jahre 1997. In einer telefonischen Umfrage im gesamten Vereinigten Königreich wurden Menschen im Alter von 15-100 Jahren nach dem Vorhandensein von „violent behaviours during sleep“ befragt. Bei dieser Erfassung betrug

die Prävalenz 0,5% (Ohayon et al. 1997). Andere, von Boeve berichtete Daten, beziehen sich auf Erfassungen in Minnesota aus dem Jahre 2008. Die Prävalenz betrug 0,02% oder 20/100000 Personen. Mittels eines ebenfalls in Minnesota 2009 durchgeführten Screeningfragebogens (Mayo Sleep Questionnaire) wurde eine Prävalenz von 8,9% postuliert. Zu all diesen vorgestellten Daten muss relativierend ergänzt werden, dass keine der erwähnten Erfassungen sich auf 100% RBD spezifische und validierte Methoden bezieht (Boeve et al. 2011).

Die Suche nach genetischen Markern bei Patienten mit RBD war wenig erfolgreich. Bisher sind keine Gene bekannt, die ursächlich für das Auftreten von RBD sind. So stellt auch die S3-Leitlinie von 2009 zu RBD nur eine geringe familiäre Häufung fest (S3-Leitlinie 2009). Die einzige Assoziation, welche eher bei sekundären denn idiopathischen Formen der RBD gefunden wurde, ist der Nachweis von HLA-DQB 06/05. Diese Allele wurden bei Patienten mit Narkolepsie in 90-95% der Fälle in der kaukasischen Bevölkerung nachgewiesen, was auf eine gewisse Verwandtschaft hinweist (<http://www.mgz-muenchen.de>).

Es sind eine Reihe von Medikamenten gefunden worden, die eine pharmakologisch-assoziierte Form von RBD auslösen können. In einer Multicenter- Studie aus dem Jahr 2014 haben Frauscher et al. berichtet, dass eine statistisch signifikante Komorbidität zwischen RBD und Depression bzw. antidepressiver Medikation besteht. In differenzierterer Betrachtung gab es eine höhere Korrelation zwischen iRBD und antidepressiver Medikation als mit manifester Depression (Frauscher 2014).

Zu den auslösenden Antidepressiva gehören selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, selektive Serotonin- Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer und trizyklische Antidepressiva. Bei diesen unterschiedlichen Wirkungsklassen zeigten die selektiven Serotonin- Wiederaufnahmehemmer die stärkste Assoziation zu iRBD

(Winkelman und James 2004).

Als möglicher exogener Risikofaktor konnte ebenso erhöhter Zigarettenkonsum ermittelt werden (Postuma et al. 2012).

Außerdem wurden verschiedene Erkrankungen gefunden, die einen ätiologischen Zusammenhang mit RBD zeigen. Zu diesen gehören, um nur einige zu nennen, die Hirnischämie, Multiple Sklerose, Normaldruckhydrozephalus, Narkolepsie und Hirnstamm-tumore (The international classification of sleep disorders 2005). Bis auf wenige Ausnahmen ist das Auftreten von iRBD bei Kindern und Frauen sowie bei psychiatrischen Erkrankungen nicht bekannt.

Als weitere potenzielle Umweltfaktoren, die RBD begünstigen können, wurden von Postuma 2012 neben dem Zigarettenkonsum auch Kopfverletzungen sowie die Exposition gegenüber Pestiziden beschrieben (Postuma et al. 2012).

Abschließend ist der schon erwähnte Zusammenhang mit dem späteren Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. dem Parkinson- Syndrom zu erwähnen (Postuma et al. 2009).

Die pharmakologisch induzierte Form der RBD hat dabei ein geringes Risiko zur späteren Entstehung einer neurodegenerativen Erkrankung als dies bei iRBD der Fall ist.

1.3. Pathophysiologie

Es mag aufgrund der Diversität des Lebens etwas reduktionistisch klingen, aber es lassen sich 3 große Zustände klassifizieren, in denen sich das Leben von Menschen und Tieren abspielt. Diese sind Wachheit, Non- REM- Schlaf und REM- Schlaf.

Das dies auch für Tiere gilt, hat Rechtschaffen et al bereits 1989 darlegen können. Die Forschergruppe konnte zeigen, dass Schlafentzug von Ratten nicht überlebt wird

(Rechtschaffen et al. 2002).

Der REM- Schlaf ist wesentlich für die Aufrechterhaltung der vitalen Integrität. Diese Gemeinsamkeit zwischen Mensch und Tier hat sich die Wissenschaft in den letzten 40 Jahren zu Nutze gemacht, um die Pathophysiologie von RBD zu ergründen. Denn bis heute fehlt es an randomisierten, doppelblinden Studien am Menschen zum Zwecke eines vertieften Verständnisses der Abläufe bei RBD. Dass wir heute trotzdem ein zwar vorläufiges und sich ständig verfeinerndes Verständnis der Pathophysiologie von RBD haben, ist nicht zuletzt den zahlreichen Studien an Katzen und Ratten zu verdanken. Das gemeinsame Vorhandensein von REM- Schlaf macht es möglich, die entwickelten Modelle an Tieren bis zu einem gewissen Grad auf den Menschen übertragen zu können. Abbildung 1 illustriert die zum normalen Ablauf des REM- Schlafes gefundenen Strukturen und zeichnet im Wesentlichen die 2 Wege nach, welche zur Erlangung einer Muskelatonie führen. Dabei bewirken die aktive Inhibition von α - Motorneuronen auf der spinalen Ebene und die indirekte Reduktion von lokomotorischen Regionen im Hirnstamm die physiologische Atonie der Muskulatur (Greger und Windhorst 1996). Die in diesem komplexen Zusammenspiel relevante, gemeinsame Zielstruktur ist das α - Motorneuron auf spinaler Ebene.

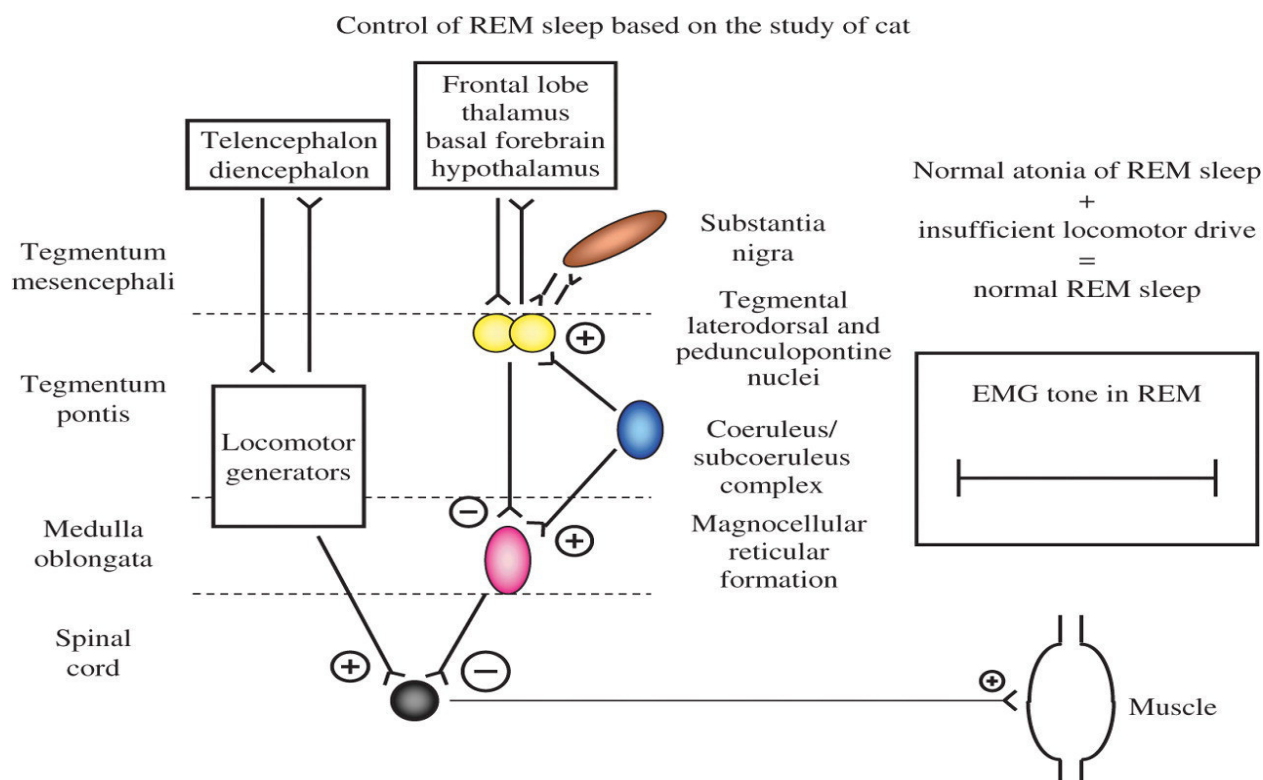


Abbildung 1 Modell zur Darstellung des REM-Schlafes nach Studien bei Katzen (Boeve et al. 2007)

Die hier dargestellten Strukturen wurden anhand umfangreicher Studien an Katzen identifiziert. Es konnte eine Beteiligung des LC, LDTN, PPN, MRCF und möglicherweise der SN nachgewiesen werden (Ramm 1979; Hendricks 1982; Lai und Siegel 1988, 1990; Shouse und Siegel 1992; Ford et al. 1994; Lai 1997; Morrison 1998).

Nach Läsionen im LC konnte ein Verlust der Muskelatonie gezeigt werden, welcher zu unterschiedlich komplexen Verhaltensweisen führt (Hendricks et al. 1982).

Ebenfalls zum Verlust der Muskelatonie führen Läsionen im PPN und MRCF (Ford et al. 1994; Morrison 1998). Für die direkte Beteiligung höherer Zentren, wie dem Di- bzw. Telencephalon fehlen konkrete Beweise. Ebenfalls ohne hinreichende Evidenz ist die Rolle der SN, obwohl dieser Struktur eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese der Parkinsonschen Krankheit zufällt. Das modifizierte Modell soll die gerade

beschriebenen Ergebnisse zum besseren Verständnis darstellen.

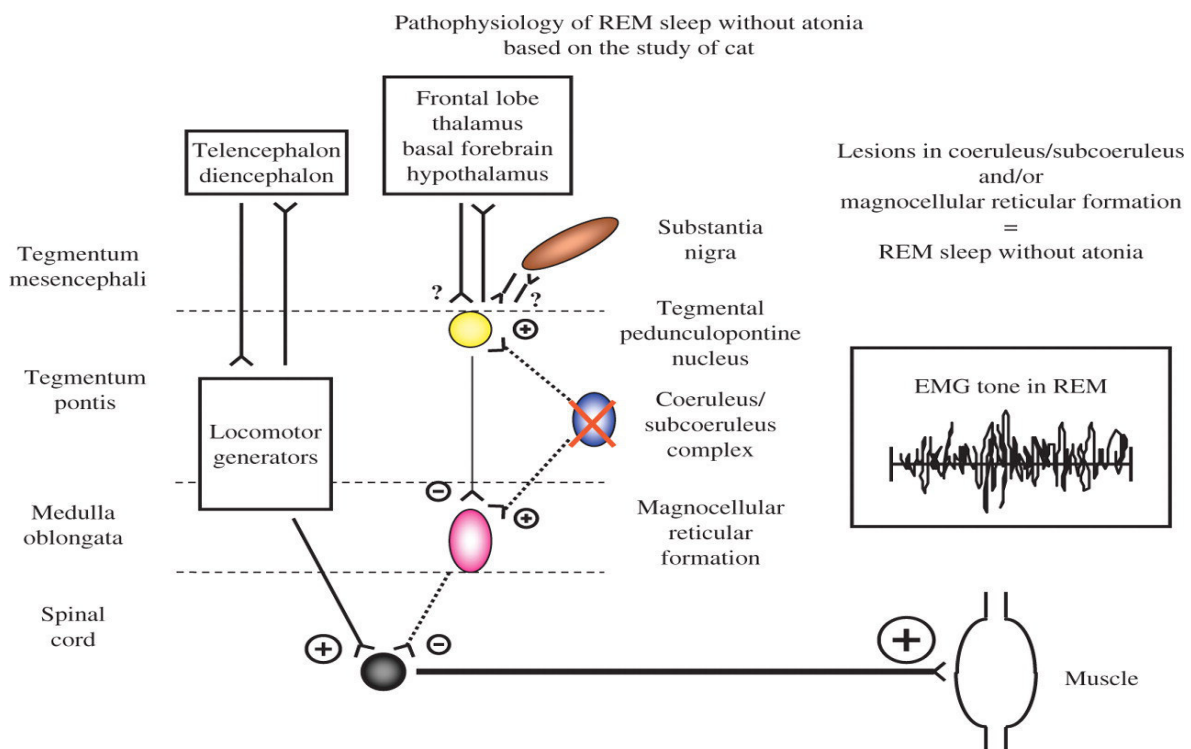


Abbildung 2 Modell zur Darstellung der Pathophysiologie von RBD nach Studien bei Katzen (Boeve et al. 2007)

In diesem Geflecht aus miteinander verbundenen Nuclei hat sich der LC als zentraler Faktor erwiesen. Er beinhaltet Zellen, die heute „REM On“-Zellen heißen und für die physiologische Muskelatonie verantwortlich sind (Boissard et al. 2003; (Boissard et al. 2002). Der SLD ist als das Äquivalent zum LC in Katzen anzusehen. Mit dieser Erkenntnis konnte ein differenziertes Modell erarbeitet werden (siehe Abbildung 3). Dabei repräsentiert das vIPAG zusammen mit dem LPT die „REM Off“-Region. Dies ist so zu verstehen, dass diese Kerne den REM- Schlaf ausschalten. Dementsprechend führen Läsionen in diesem Bereich zur Verlängerung des REM- Schlafes.

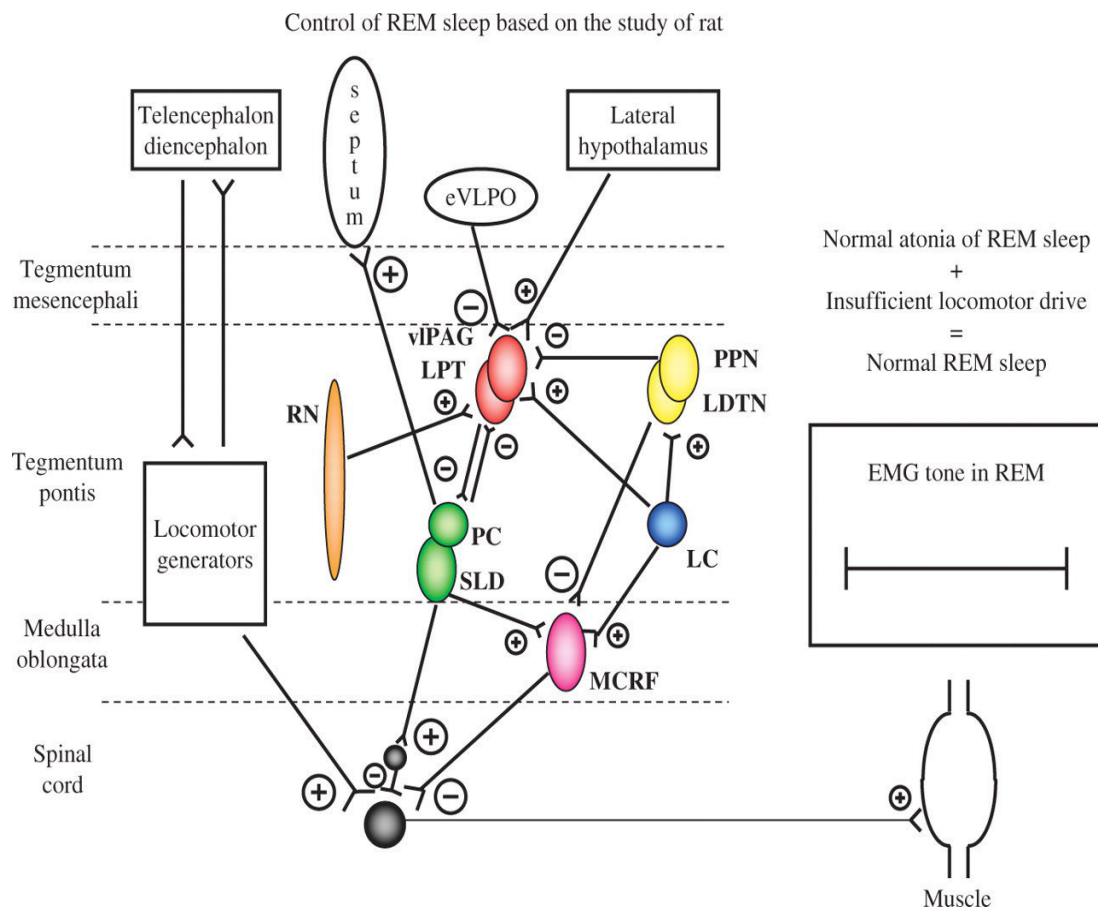


Abbildung 3 Modell zur Darstellung der Pathophysiologie von RBD nach Studien an Ratten (Boeve et al. 2007)

Das Modell zeigt weiterhin, dass diese „REM Off“-Zentren von diversen anderen Strukturen kontrolliert und reguliert werden. Inhibierend wirken z.B. gabanerge Projektionen aus dem Großhirn (eVLPO) und cholinerge aus dem PPN/LDTN. Dagegen wirken die noradrenergen Projektionen aus dem LC, serotonerge aus dem RN und hypocretinerge aus dem lateralen Thalamus verstärkend. Aus dem pathophysiologischen Verständnis der Narkolepsie kennen wir den Mangel an Hypocretin. Dieser Mangel und das damit verschobene Gleichgewicht hin zu „REM On“-Zentren, könnte die Symptomatik erklärbarer machen (Knudsen et al. 2010). Den „REM Off“-Zentren stehen den „REM On“-Zentren gegenüber, vornehmlich durch PC und SLD repräsentiert. Diese Zentren projizieren glutaminerg auf die spinale Ebene und auf die Medullaregion.

Dabei interagieren sie mit glycinergen Interneuronen auf spinaler Ebene, die dadurch hyperpolarisiert werden. Die α -Motorneurone werden inhibiert und damit die Muskelatonie im REM- Schlaf generiert. Diese Erkenntnisse ergeben das folgende Modell zur Entstehung von REM- Schlaf ohne Atonie.

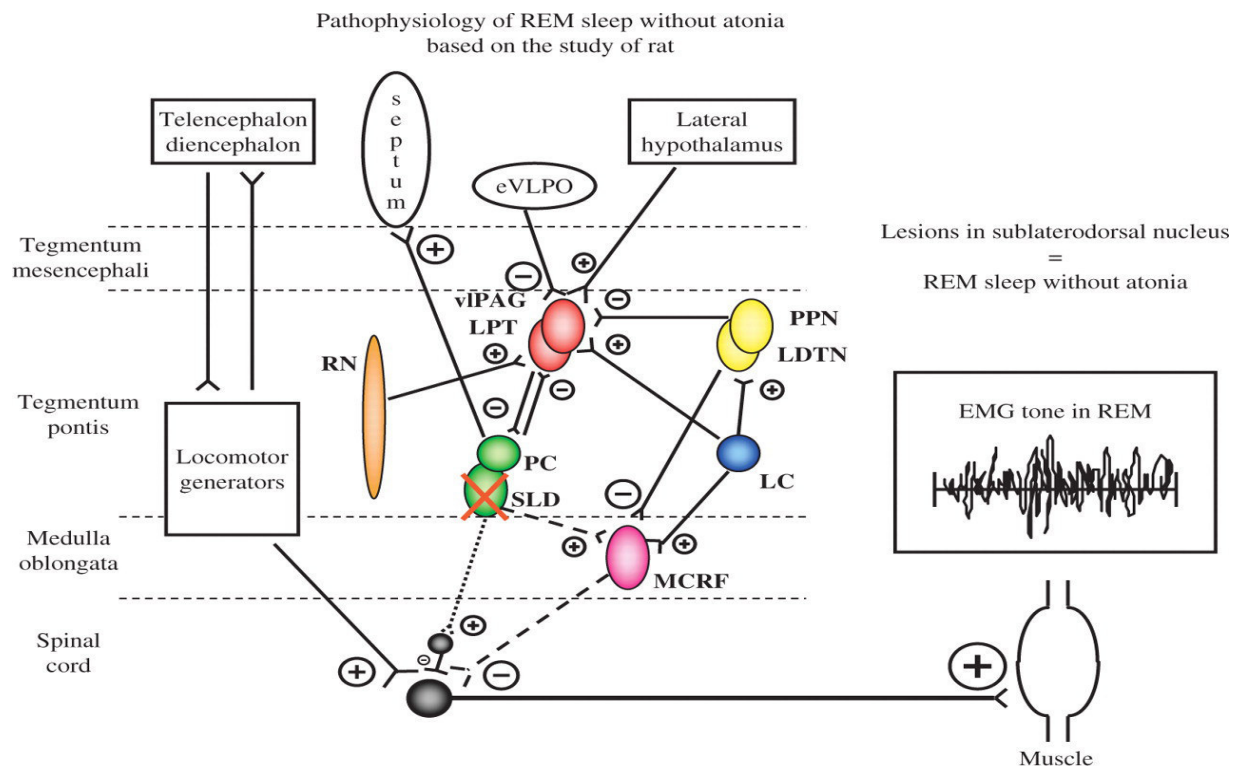


Abbildung 3a Modell zur Darstellung der Pathophysiologie von RBD nach Studien an Ratten (Boeve et al. 2007)

Dieses Konzept der konkurrierenden Zentren und des Gleichgewichts zwischen „REM On“ und „REM Off“ Zentren ist schematisch durch ein doppeltes Flip- Flop- Schaltersystem dargestellt (Lu et al. 2006; Ramaligam et al. 2013).

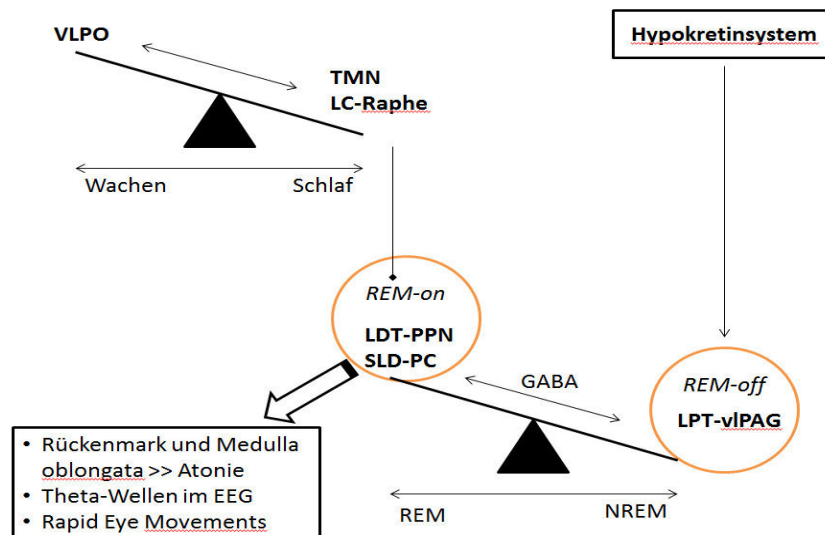


Abbildung 4 **Doppel Flip-Flop Schalter nach (Lu et al. 2006) und (Ramaligam et al. 2013) zur Erläuterung des neuronalen Schaltkreises zur Regelung des REM-Schlafes und der Muskelatonie**

Der erste „Schalter“ wechselt i.d.R. täglich zwischen wachem und schlafendem Zustand. Aktivierung des TMN und LC-Raphe fördern das Einschlafen. Ein Überwiegen des VLPO führen zum Aufwachen.

Der zweite „Schalter“ wechselt zwischen REM- und NREM-Schlafphasen. Die Gebiete vIPAG-LPT einerseits und LDT-SLD andererseits beinhalten jeweils GABAerge Neurone, die zwischen beiden Regionen projizieren. GABAerge Neurone aus dem vIPAG und LPT inhibieren die „REM-on“ Neurone und inhibieren somit den REM-Schlaf. Beispielsweise führen Läsionen im vIPAG-LPT Gebiet zur Verdopplung der REM-Schlafzeit in Ratten. Darüber hinaus inhibieren GABAerge Neurone des vIPAG-LPT die glutamatergen Neurone des cLDT-SLD, die direkt die corticohippocampale Aktivierung und Atonie steuern. REM aktive, glutamaterge Neurone im SLD der dorsalen Pons sind entscheidend an der Generierung der REM-Schlafatonie beteiligt. Deszendierende Projektionen des SLD aktivieren mittels Glutamat hemmende prämotorische Neurone in der VMM (engl. ventromedial medulla) und im Rückenmark.

Hypokretin (auch Orexin genannt) stimuliert die „REM-off“ Neurone. Ein Mangel an Orexin, wie es bei Narkolepsie vorkommt, führt so zu unkontrollierbaren Schlafattacken mit Atonie durch Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der „REM-on“ Neurone (Ramaligam et al. 2013).

Es mangelt an validen, Doppelblindstudien am Menschen. Deswegen sind die Zugänge zum Verständnis von RBD eher indirekter Natur. Sie stützen sich auf Befunde von Medikamentenwirkungen, neuropathologischen Studien und klinischen Fallreportagen. Indirekt bedeutet in diesem Zusammenhang, dass z.B. aufgrund der Wirksamkeit bestimmter Medikamente Rückschlüsse auf die Pathogenese gezogen werden.

Es gibt eine Reihe von Fallbeschreibungen, in der RBD im Zusammenhang mit einer Grunderkrankung beziehungsweise dessen neuropathologischem Korrelat auftritt. Ein Fall beschreibt das Auftreten von RBD bei Patienten nach einer zerebralen Durchblutungsstörung im Bereich des linken unteren Ponsgebietes (Kimura 2000). Bei Patienten mit Multipler Sklerose trat ebenfalls RBD bei demyelinisierenden Läsionen im Bereich der Pons auf (Plazzi und Montagna 2002; Tippmann-Peikert et al. 2006). Darüber hinaus wurde bei Patienten mit tegmental pontomesencephalem Cavernom und bei Neurinomen das Auftreten von RBD beobachtet (Provini et al. 2004; Zambelis 2002). Wenn man diese Befunde in einem Schaubild übereinander lagert, findet man Übereinstimmungen im Bereich des Mesencephalons und der tegmental Pons.

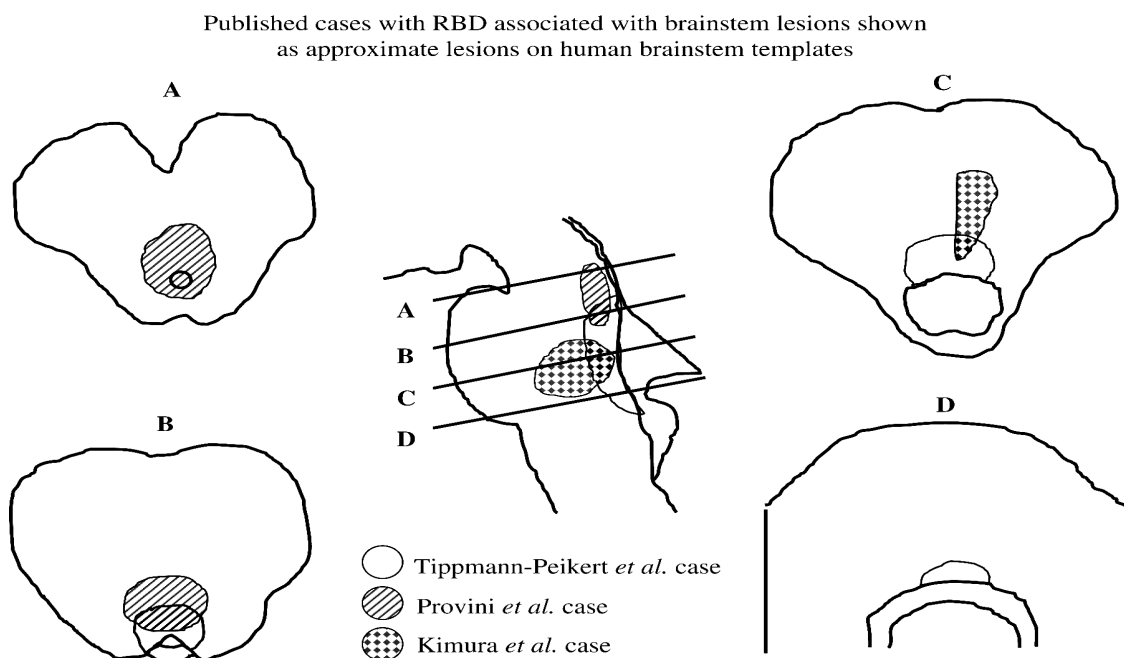


Abbildung 5 Grafik von publizierten Fällen bei RBD mit assoziierten Hirnstamm-Läsionen beim Menschen (Boeve et al. 2007)

Allerdings gibt dieses Bild keinen konkreten Einblick in beteiligte Kerngebiete neurochemische Zusammenhänge oder interneuronale Projektionen. Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind viele Berichte über positive medikamentöse Behandlungserfolge von RBD zu verzeichnen. Ohne dem therapeutischen Teil dieser Einführung vorweg zugreifen,

nehmen Melatonin und Clonazepam dabei eine zentrale Rolle ein. Clonazepam hat sich dabei als das effektivste Medikament erwiesen (Olson et al. 2000; Schenck und Mahowald 2002).

Für Melatonin konnte ebenfalls ein positiver therapeutischer Effekt sowohl als Einzelmedikation, als auch in Kombination mit Clonazepam nachgewiesen werden (Kunz und Bes 1999; Boeve 2003). Während die Therapie mit Clonazepam bei den Patienten zwar positive Wirkung auf die klinische Symptomatik der Patienten hatte, gab es kaum Veränderungen auf den Muskeltonus in den PSG Aufzeichnungen. Dem gegenüber konnte bei Behandlung mit Melatonin eine gute Wiederherstellung der physiologischen Muskelatonie während des REM- Schlafes beobachtet werden (Takeuchi et al. 2001). Dies legt den Schluss nahe, dass beide Medikamente an unterschiedlichen Punkten wirken. Genaueres müssen zukünftige Studien zeigen.

Durch Supprimierung des REM- Schlafes haben Levodopa (Tan et al. 1996) und Pramipexol (Fantini et al. 2003) Effekte gezeigt. Inkonstante oder niedrigschwellige Effekte sind bei der Therapie mit Carbamazepin (Bamford 1993), Quetiapin (Boeve 2003) und Donepezil (Ringman und Simmons 2000) beschrieben. Dem gegenüber wurde eine Verstärkung der RBD-Symptomatik bei den neueren Antidepressiva wie Mirtazapin und Venlafaxin (Winkelman und James 2004) sowie bei Schokolade und Koffein nachgewiesen (Vorona und Ware 2002). Diese Ergebnisse demonstrieren, dass in der Pathophysiologie von RBD ein komplexes neurochemisches Zusammenspiel von cholinergen, serotonergen und noradrenergen Effekten eine gewichtige Rolle spielt. Zum Anderen müssen sowohl gewünschte als auch unerwünschte medikamentöse Wirkungen im pathophysiologischen Erklärungsmodell von RBD integriert sein, was bis jetzt nicht im adäquaten Maße passiert ist.

Drugs that significantly alter the frequency and/or severity of REM sleep behaviour disorder (RBD)

Agents that tend to decrease the frequency and/or severity of RBD

Clonazepam	Donepezil
Melatonin	Galantamine
Levodopa	Triazolam
Pramipexole	Clozapine
Carbamazepine	Quetiapine

Agents that tend to increase the frequency and/or severity of RBD

Tricyclic antidepressants (particularly amitriptyline)
Chocolate
Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors
(particularly venlafaxine and mirtazepine)

Abbildung 5a **Liste, die die Schwere und Frequenz von RBD beeinflussen (Boeve et al. 2007)**

Es ist ein Fallreport dokumentiert, bei dem einem RBD- Patienten in der neuro-pathologischen Sektion eine Lewy Body-Demenz (LBD) nachgewiesen werden konnte (Uchiyama et al. 1995). Es wurde ein neuronaler Verlust von Zellen im Bereich der SN und des NC festgestellt und daraus geschlossen, dass eine Degeneration neuroaminerger Zellen ursächlich für RBD ist. Gegen diese These sprechen 2 Reporte von gefundener LBD und pontonigraler Degeneration aufgrund einer N279K-Mutation, in welchen sich nur eine geringe Degeneration von Zellen im Bereich der SN bzw. des NC finden ließ (Boeve 2007).

Bei einem Patienten mit kombinierter LBD und Alzheimer Erkrankung fand sich eine höhere Degeneration in cholinergen mesopontinen Neuronen (Schenck und Mahowald 1996).

Gestützt werden diese Befunde von einer Serie von MSA- Patienten, bei denen ein Verlust von cholinergen Zellen im LDTN gefunden wurde (Benarroch et al. 2002).

Außerdem würde diese Hypothese erklären, warum bei manchen Patienten eine medikamentöse Wirkung auf RBD mittels Donepezil erreicht wird, beziehungsweise warum bei manchen Patienten mit PSP RBD gefunden wurde (Ringman und Simmons 2000; Arnulf 2005).

Wie im Flip- Flop- Modell in Abbildung 4 gezeigt, kann dem cholinergen Mechanismus eher eine modulierende denn eine zentral verursachende Rolle zugeschrieben werden (Lu et al. 2006). Es bleibt aber festzustellen, dass der LC während des REM- Schlafes nicht aktiviert wird und dementsprechend keinen direkten Einfluss auf RBD vornimmt (Lu 2002; Gervasoni et al. 2000).

Durch Gegenüberstellung der Befunde wird ein gesichertes Netzwerk aus miteinander in Verbindung stehender Nuclei deutlich. Allerdings ist nicht sicher auszuschließen, dass es zwischen den einzelnen Spezies Unterschiede in der Kontrolle des REM- Schlafes gibt, sodass zukünftige Studien zur weiteren Unterstützung dieses Modells benötigt werden (Siegel 2006).

Proposed nuclei involved in REM sleep control as shown on human brainstem templates

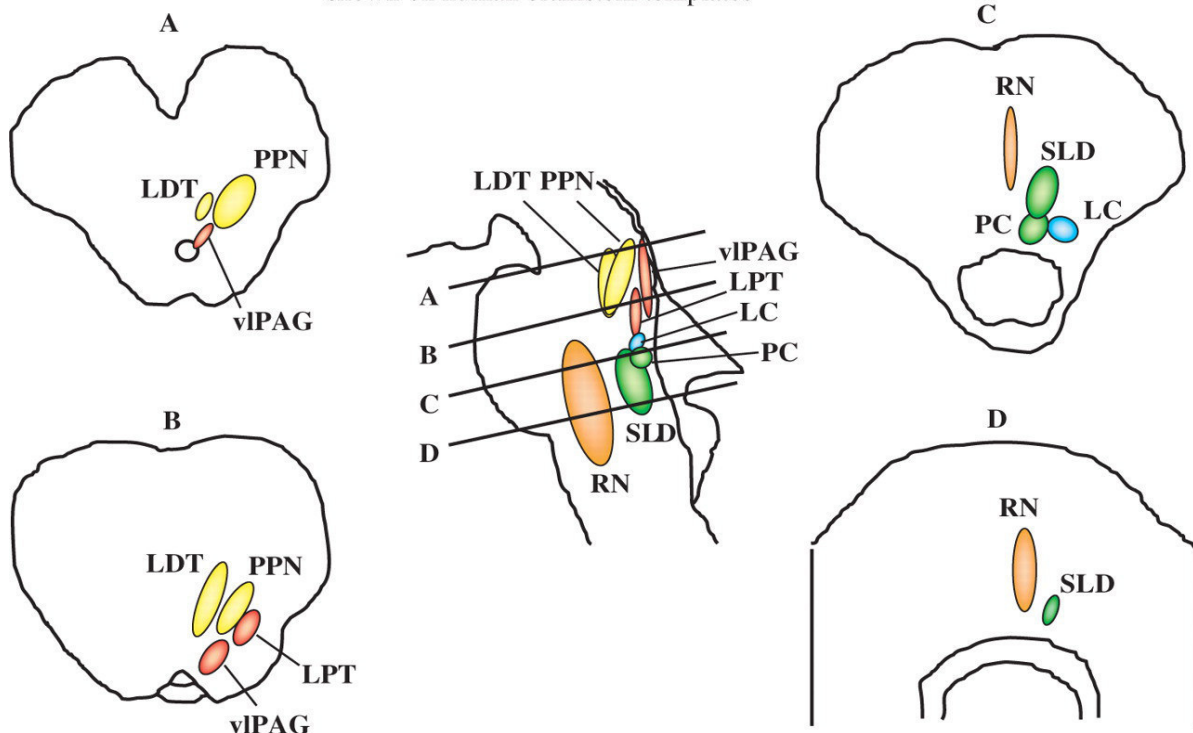


Abbildung 6

Modell der in die Kontrolle des REM-Schlafes involvierten Kerngebiete (Boeve et al. 2007)

In Zusammenschau präsentieren sich ein direkter und indirekter Weg, dessen gemeinsame Endstrecke die aktive Inhibition von Muskelaktivität auf spinaler Ebene ist. Der direkte Weg läuft über die Verbindung von SLD zu spinalen Interneuronen (in Abbildung 7 als gepunktete Linie dargestellt) und der indirekte Weg über die Verbindung zwischen SLD und MCRF, welcher wiederum Einfluss auf α -Motorneurone ausübt (gestrichelte Linie).

Proposed pathophysiology of REM sleep behavior disorder in humans

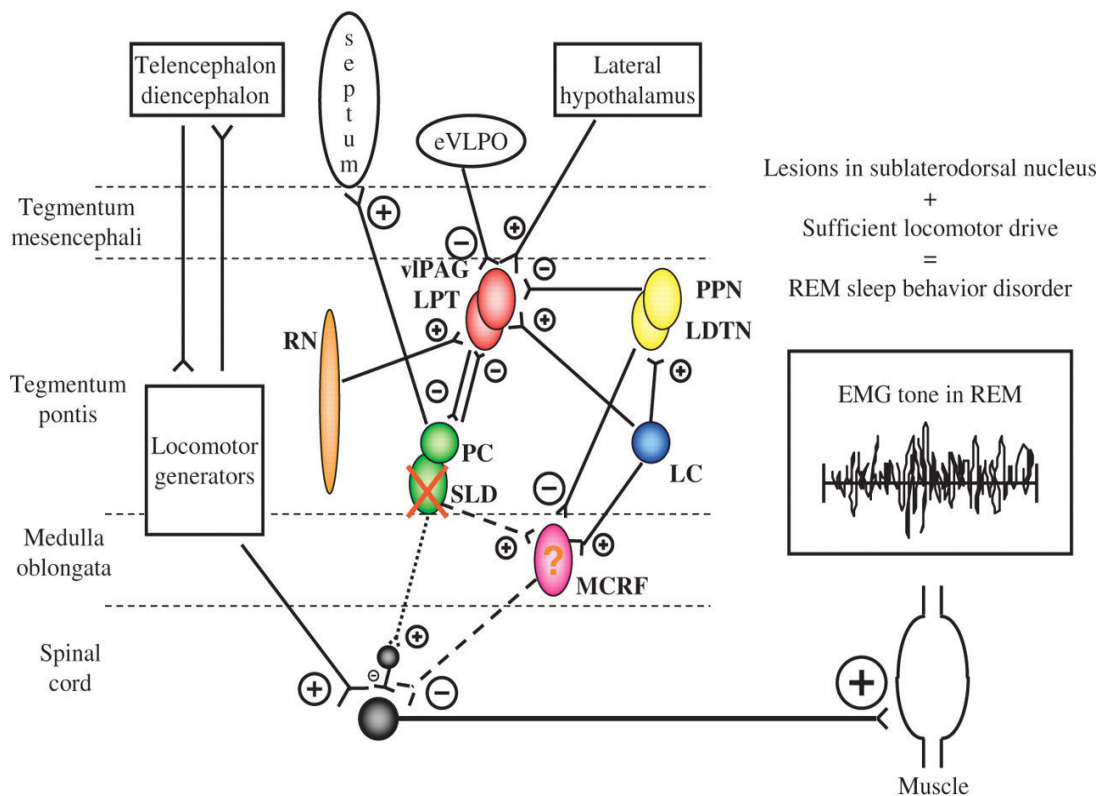


Abbildung 7 Modell des Pathophysiologischen Verständnisses von RBD beim Menschen (Boeve et al. 2007)

Ein noch nicht berücksichtigter Faktor ist die Rolle des lokomotorischen Generators. Diese Verknüpfungen, ob auf direktem oder indirektem Weg, sind bisher noch unverstanden. Manche Patienten zeigen einen Verlust der Muskelatonie, aber berichten nicht über ausagierte, aggressive Träume oder umgekehrt. Beide Phänomene sind für RBD hinreichend dokumentiert und beschrieben worden. Der Zusammenhang dieser beiden Phänomene bleibt aber weiterhin im Dunkeln. Möglicherweise kann ein besseres Verständnis der Rolle höherer Hirnzentren bei RBD helfen. Dafür werden zukünftige Studien benötigt.

RBD wurde bei Erkrankungen des Nervensystems unterschiedlichster Ätiologie beschrieben, nicht ausschließlich bei neurodegenerativen Erkrankungen. Trotzdem lässt sich festhalten, dass eine Präferenz für Alpha- Synukleinopathien besteht (Iranzo et al. 2006). Alpha- Synuklein ist ein neuronales Protein, was sich durch falsche Faltung intrazellulär in Neuronen ablagert. Zu den Alpha- Synukleinopathien gehören das Parkinson Syndrom, die Lewy Body Demenz und die Multisystematrophie (Spillantini et

al. 1998).

Die andere Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. die Frontotemporale Demenz oder die Alzheimer Erkrankung, lassen sich als Taupathien beschreiben (Hardy 1999). In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass RBD vermehrt bei Alpha - Synukleinopathien denn bei Taupathien auftritt (Boeve et al. 2007). Die Häufigkeit von RBD bei dem Parkinson Syndrom liegt zwischen 30-60%, bei der DLB zwischen 50-80% und bei MSA sogar bei 80-95% (Gagnon et al. 2002; Boeve et al. 2007; Plazzi et al. 1997). Allerdings basieren diese Daten auf Erfassungen innerhalb bestimmter Zentren. Die Verteilung von RBD innerhalb der Population bleibt demnach unklar. Einen abschließenden Überblick über Assoziationen von RBD mit neurodegenerativen Erkrankungen bietet die Grafik von Boeve aus 2010. Die dabei rot markierten Erkrankungen zeigen eine hohe Assoziation mit RBD auf, blau bedeutet eine geringere und gar nicht markierte Erkrankungen weisen eine sehr seltene Assoziation auf.

REM Sleep Behavior Disorder Associated with Neurodegenerative Disease

Synucleinopathy

Lewy body disease (LBD)

Incidental LBD

Parkinson's disease (PD)

PD with dementia (PDD)

Dementia with Lewy bodies (DLB)

Pure autonomic failure (PAF)

Multiple system atrophy (MSA)

Trinucleotide Repeat Disorders

Spinocerebellar Atrophy-3 (SCA-3)

Huntington's Disease (HD)

Prionopathy

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)

Fatal familial insomnia (FFI)

Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)

Amyloidopathy

Alzheimer's disease (AD)

Tauopathy

Pick's disease

Corticobasal degeneration (CBD)

Progressive supranuclear palsy (PSP)

Argyrophilic grain disease (AGD)

Frontotemporal dementia with

parkinsonism linked to chromosome

17 (FTDP-17MAPT)

Guadeloupean parkinsonism

TDP-43opathy

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with

TDP-43-positive inclusions

FTLD with motor neuron disease (FTLD-MND)

Hippocampal sclerosis (HS)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Frontotemporal dementia with parkinsonism

linked to chromosome 17 (FTDP-17PGRN)

Abbildung 8

Übersicht klinischer Syndrome und histopathologischer Erkrankungen und ihren assoziierten Proteinablagerungen (Boeve 2010)

1.4. Diagnostik

Die 2 wesentlichen Elemente für die Diagnostik von RBD sind eine ausführliche Fremd- und Eigenanamnese sowie eine Polysomnographie mit synchronisierter Audio- und Videometrie (The international classification of sleep disorders 2005).

Hierbei muss hinzugefügt werden, dass 2014 eine überarbeitete Version der ICSD herausgegeben wurde. Die im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Patienten wurden allesamt nach den Kriterien von 2005 selektiert, deswegen werden sie hier herangezogen. Folgende 4 Punkte sind darin enthalten:

- a) das Vorhandensein von REM- Schlaf ohne Atonie (RWA) in der PSG. Die EMG-Aufzeichnung registriert eine exzessive, anhaltende oder intermittierende Erhöhung des submentalen Muskeltonus oder phasische, submentale und/oder Extremitäten Zuckungen
- b) mindestens 1 der folgenden Kriterien:
abnormes Verhalten während des REM- Schlafs in der PSG oder
berichtete bzw. beobachtete Selbst- und/oder Fremdverletzung
- c) kein Nachweis von epilepsietypischen Potenzialen im REM Schlaf
- d) die Schlafstörung kann durch keine andere Erkrankung
oder Medikamentengebrauch besser erklärt werden

Die unter a) beschriebenen Beobachtungen in der PSG bedeuten im Detail, dass mindestens 50% einer REM- Schlaf Episode Kinn- EMG- Aktivität (tonische Aktivität) aufweist, welche über der minimalen Amplitude im vorherigen Non - REM - Schlaf liegt. Für transiente Muskelaktivität (phasische Aktivität) wird der REM - Schlaf in einem 30sec Fenster begutachtet. Diese Fenster werden in 10 Episoden mit jeweils 3sec aufgeteilt und müssen in mindestens 50% der unterteilten Episoden eine phasische Aktivität aufweisen. Diese haben eine Dauer von 0,1 bis 5sec bei einer mindestens 4fachen Erhöhung der Hintergrund- EMG- Aktivität (Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen 2007).

Bei näherem Hinsehen erweist sich diese Definition als unfertig und wirft weitere Fragen auf. Beispielsweise sind die Begriffe phasisch und tonisch noch nicht klar definiert.

Ob eine 4fache oder 2fache Erhöhung der Muskelaktivität besser zur Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Menschen geeignet ist oder wie die Hintergrundaktivität genau definiert ist, sind Fragen, die weiterer Forschung bedürfen (Schenck et al. 2013a). Zur besseren Unterscheidung möglicher Differenzialdiagnosen sollten die Episoden wenigstens 2 mal die Woche aufgetreten sein bzw. sollten mindestens 2 früher stattgefundene Episoden bezeugt oder mittels PSG registriert worden sein. Dadurch kann auch die Abhängigkeit der Symptome vom Wahrnehmen des Patienten bzw. des Bettpartners sowie die Variabilität der Beschwerden von Nacht zu Nacht besser beurteilt werden (McCarter et al. 2012; Cygan et al. 2010).

Es sind mehrere Screeningfragebögen zur Erfassung der RBD- Diagnosekriterien entwickelt worden. Dabei sind Schwere und Frequenz der Symptome berücksichtigt (Stiasny-Kolster et al. 2007; Miyamoto et al. 2009) (Boeve et al. 2011; Li et al. 2010).

Der von Stiasny-Kolster et al. entwickelte Fragebogen enthält 13 Fragen zu lebhaften Träumen, Bewegung und Unterbrechung im Schlaf und neurologischen Vorerkrankungen (Stiasny-Kolster et al. 2007).

Dieser wurde von Miyamoto et al. modifiziert. Bei einer möglichen Punktzahl von 0-13 erzielte ein Punktwert von >5 eine 96%ige Sensitivität für RBD und eine 56%ige Spezifität gegenüber Kontrollpersonen. Allerdings bietet dieser Fragebogen keine Aussagen über die Schwere der Symptome. Bestimmte Formulierungen können missverstanden werden und zu falsch - positiven Werten führen, wenn es beispielsweise um die Abgrenzung zu Schlafwandeln oder Epilepsie geht (Miyamoto et al. 2009).

Der von Boeve et al. konzipierte Fragebogen orientiert sich an älteren Menschen oder Patienten mit Demenz (Boeve et al. 2011).

Li et al. entwarfen einen Fragebogen, vermieden dabei missverständliche Fragestellungen und boten Angaben über Schwere und Frequenz der Symptome. In 13 Fragen mit einer möglichen Punktzahl von 0-100 stellte ein Wert von >18-19 Punkten eine 82%ige Sensitivität und 87%ige Spezifität für RBD gegenüber Kontrollen dar (Li et al. 2010). Es zeigte sich jedoch ein deutlich geringerer Score bei allein schlafenden Patienten. Dieser Punkt unterstreicht nochmal das Problem des Nichterkennens von potenziellen Symptomen, an die sich der Patient möglicherweise nicht erinnern kann, sofern kein Außenstehender dies beobachtet.

Symptoms	Lifetime occurrence			Recent 1-year frequency				
	I don't remember/I	No	Yes	Did it happen	Once or	Once or few	1–2 times	3 times or

	don't know			in the recent 1- year?	few times per year	times per month	per week	above per weeks
1. Did you often have dreams?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Did you often have nightmares?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Did you have dreams with an emotional and sorrowful content?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did you have dreams with a violent or aggressive content (e.g., fighting with someone)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did you have dreams with a frightening and horrifying content (e.g., being chased by ghost)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Did you have sleep talking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Did you shout, yell or swear during your sleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Did you move your arms or legs in response to your dream contents during sleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Have you ever fallen from your bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Have you ever hurt yourself or your bed-partner while you were sleeping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Have you ever <i>attempted to</i> assault your bed-partner or <i>almost</i> hurt yourself while you were sleeping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Did the scenario described in 10 or 11 relate to your dream contents?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Did the situations described above disturb your sleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 9 RBD Fragebogen (Li et al. 2010)

Aufgrund der Komorbidität von iRBD und neurodegenerativen Erkrankungen, wurden

Patienten auf mögliche, nicht motorische Symptome der PD untersucht. Es zeigten sich dabei kognitive und neuropsychologische Defizite sowie autonome Dysfunktionen bei iRBD- Patienten (Fantini et al. 2005).

Die Hyposmie bezeichnet beispielsweise ein nicht motorisches, früh auftretendes Symptom bei PD. Von Stiasny-Kolster et al. wurden iRBD- Patienten auf diese Symptomatik hin untersucht. Bei diesen Riechtests zeigte sich ein geringeres Unterscheidungs- und Erkennungsvermögen sowie eine höhere Riechschwelle (Stiasny-Kolster et al. 2007). Diese Symptome sind allesamt als fakultativ zu betrachten, unterstreichen aber die Verbindung von RBD als Prädiktor für eine spätere Entwicklung einer Alpha- Synukleinopathie.

Als letzte Illustration soll auf die nuklearmedizinische Untersuchungsreihe von Eisensehr et al. eingegangen werden. In einer Studie mittels iodiertem-123-IPT SPECT konnte gezeigt werden, dass bei RBD- Patienten eine deutlich reduzierte striatale, präsynaptische Dopamintransporterbindung gegenüber gesunden Patienten vorliegt. Diese Reduktion war aber geringer, als bei Parkinson-Patienten auf der kontralateralen Seite der Symptomatik (Eisensehr et al. 2000).

1.5. Differenzialdiagnosen

Schlafstörungen lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen. Dazu gehören die Insomnie, schlafbezogene Atmungsstörungen, Hypersomnien, zirkadiane Störungen, Parasomnien, schlafbezogene Bewegungsstörungen und andere Schlafstörungen.

RBD wird in dieser Unterteilung zu den Parasomnien gezählt. Damit werden unangemessene Verhaltensauffälligkeiten bezeichnet, die para, also neben bzw. während des Schlafes auftreten. Der Schlaf wird nicht direkt beeinträchtigt, aber die Schlafqualität kann durchaus beeinflusst werden. Die Parasomnien werden nochmals in 4 Untergruppen unterteilt. Dabei wird unterschieden zwischen Störungen aufgrund von Aufweckreaktionen, Störungen beim Übergang zwischen Wachen und Schlafen, solche die streng mit dem

REM- Schlaf assoziiert sind und anderen Parasomnien. Von all diesen einzelnen Subgruppen muss RBD differenziert werden. Auch einige Dyssomnien und die nächtliche

Epilepsie müssen abgegrenzt werden. Hierbei zeigt sich der außerordentliche Stellenwert einer umfassenden Anamnese, welche meistens effizient zwischen den einzelnen Störungen unterscheiden lässt. Als weitere Hilfsmittel stehen die PSG mit all ihren Implikationen zur Verfügung. Das Verständnis der zeitlichen Abfolge der einzelnen Schlafstadien ist zudem äußerst nützlich, da manche Non- Parasomnien typischerweise zu anderen Schlafzeiten auftreten als RBD.

Der Tatsache geschuldet, dass die Epilepsie explizit als Differenzialdiagnose im Diagnosekatalog von RBD auftaucht, sollen zunächst diesbezügliche Überlegungen erörtert werden.

Dieter Janz hat 1962 in einer großen Fallserie den Zusammenhang zwischen Epilepsie und dem Schlaf-Wach-Zyklus beschrieben (Janz 1962).

Er nahm eine Unterteilung in 3 Gruppen vor:

- a) Anfälle nach dem morgendlichen Erwachen und/oder während Entspannungsphasen (Aufwach- bzw. Feierabendepilepsie)
- b) Anfälle beim Einschlafen und während des Erwachens (Schlafepilepsie)
- c) Anfälle ohne Bindung zum Schlaf-Wach-Zyklus (diffuse Epilepsie)

In neueren Studien wurde festgestellt, dass fokale und kindliche Epilepsien, besonders die Rolando-Epilepsie, gehäuft im Zusammenhang mit Schlaf auftreten. Pathophysiologische Überlegungen scheinen einen Zusammenhang zwischen nächtlicher, epileptischer EEG-Aktivität und dem Non- REM- Schlaf, aber nicht dem REM- Schlaf zu belegen. Es wird davon ausgegangen, dass die Synchronisation kortikaler Neurone während des Non- REM- Schlafes abnorme Entladungen fördern kann, während die desynchronisierte neuronale Aktivität mit REM-Schlaf dies eher behindert (Sinha 2011).

Die in der PSG integrierte EEG- Aufzeichnung lässt meistens gut zwischen Epilepsie und RBD unterscheiden. Patienten mit nächtlicher Epilepsie zeigen meist abnorme oder

generalisierte tonisch- klonische Aktivität in Kombination mit Inkontinenz und Somnolenz bzw. Desorientierung für eine gewisse Zeit nach dem Anfall (Boeve et al. 2004).

Störungen des Schlafes aufgrund von Aufweckreaktionen stellen eine Unterform der Parasomnien dar und müssen ebenfalls von RBD abgegrenzt werden. Von diesen Störungen sind besonders der Somnambulismus und Pavor nocturnus relevant. Beide gehören zu den Non-REM-Parasomnien; dies macht man sich differenzialdiagnostisch zu nutze. Da der Non-REM-Schlaf hauptsächlich im ersten Drittel der Schlafzeit auftritt, sind diese Phänomene gehäuft am Anfang der Nacht zu beobachten. Der Somnambulismus gleichwie das nächtliche Herumwandern im Zuge einer Demenz haben meist keine Assoziation zu gewalttätigen oder quälenden Traumgehalten. Vielmehr beinhalten sie das Aufstehen aus dem Bett oder dem Nachgehen von Alltagsaktivitäten. Dieser grundsätzliche Unterschied lässt sich durch eine gründliche Anamnese verifizieren und hilft in der Unterscheidung.

Pavor nocturnus tritt zwar auch im Zusammenhang mit Angst sowie Schreien und Sprechen auf, der wichtigste Unterschied besteht in der Amnesie. Im Gegensatz zu RBD sind diese Patienten nicht in der Lage, sich an das Geträumte zu erinnern (Boeve et al. 2004; The international classification of sleep disorders 2005).

Nächtliche Panikattacken gehen auch mit Angst und plötzlichem Erwachen einher. Zusätzlich bestehen aber vegetative Beschwerden wie Schwitzen, Tachykardie und es kommt nicht zum Ausagieren der Träume.

Eine letzte Differenzialdiagnose, die hier besprochen werden soll, ist die obstruktive Schlafapnoe. Dies bedeutet zunächst einmal eine Behinderung der Atmung im Bereich der oberen Atemwege während des Schlafes. Adipositas, Alkoholkonsum sowie kraniofaziale Abnormalitäten gehören zu disponierenden Faktoren. Aufgrund des konsekutiven Sauerstoffmangels kommt es während des Schlafes zu Weckreaktionen (Arousals). Durch diese Störung der Schlafarchitektur kommt es gehäuft zu Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Außerdem stellt die OSA eine häufige Ursache von sekundärer Hypertonie dar. Die OSA kann, je nach Schweregrad, Eigenheiten von RBD sehr ähnlich sein. Eine ausreichende Differenzierungsmöglichkeit stellt in diesem Fall die PSG dar. Zum Zwecke der Quantifizierung von OSA werden standardmäßig der Apnoe/Hypopnoe-Index ermittelt. Außerdem fehlen bei OSA-Patienten die typischen

EMG Zeichen von RBD. Die Aufzeichnung im Bereich des Musculus mentalis kann bei OSA-Patienten aber verzerrt sein. Dies stellt insofern ein Problem dar, weil RBD und OSA

koinzidiert bei Patienten auftreten können. Eine nützliche Unterscheidung bietet nicht zuletzt die Behandlungsstrategie bei OSA. Mit Hilfe von cPAP- Masken kann eine rein symptomatische, aber erfolgreiche Behandlung der Symptome erreicht werden.

1.6. Therapie

Im Sinne des Patienten wird eine Therapie bei starker Beeinträchtigung der Schlafqualität und/oder hohem Verletzungsrisiko empfohlen. Es gibt neben der medikamentösen auch rein pragmatische Möglichkeiten. Es werden beispielsweise das Tragen eines Sturzhelmes, das Legen einer Matratze neben das Bett oder, zum Schutz des Bettpartners, das Schlafen in getrennten Betten vorgeschlagen (Schenck et al. 2013a).

Die bereits vorgestellten Medikamente wie MAO Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer, welche eine Verschlechterung der RBD Symptomatik induzieren können, sollten bei Möglichkeit abgesetzt werden (Gagnon 2006).

Zur medikamentösen Behandlung von RBD stehen mehrere Medikamente mit unterschiedlichem Erfahrungswert zur Verfügung.

Es gibt mehrere Überblicksarbeiten, bei denen sich Clonazepam und/oder Melatonin als die sinnvollsten und effektivsten Medikamente erwiesen haben (Gugger und Wagner 2007; Gagnon et al. 2006).

Clonazepam gehört zu der Gruppe der Benzodiazepine. Es ist eines der am häufigsten verwendeten Medikamente zur Behandlung von RBD (Schenck et al. 2002). In zahlreichen Studie konnte dessen Wirksamkeit nachgewiesen werden. Dabei reduzierte Clonazepam sowohl die Rate der Muskelaktivität im REM Schlaf um bis zu 86% wie auch die Anzahl an schwerwiegenden Verletzungen (McCarter et al 2012; Schenck et al. 2012). Eine Therapie mit Clonazepam in einer Dosis von 0,5-2mg hat sehr effektive Ergebnisse gezeigt (Olson et al. 2000). Selbst die bei längerem Gebrauch vermutete Toleranzentwicklung oder Wirkungsverluste konnten nicht beobachtet werden (Schenck et al. 2013b). Die Nebenwirkungen bei Clonazepam sind unter anderem Tagesmüdigkeit und ein erhöhtes Risiko für Stürze. Diese durchaus schwerwiegenden Folgen, vor Allem für

demente Patienten, müssen bei einer medikamentösen Therapieentscheidung abgewogen werden.

Ein weiteres, gut wirksames Medikament ist Melatonin. Als Hormon wird es in der Epiphyse synthetisiert und übernimmt Steuerungsaufgaben im zirkadianen Rhythmus. In einer von Kunz et al. durchgeführten doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie zeigte die feste, vorm zu Bett gehen verabreichte Dosis von 3mg Melatonin über einen Zeitraum von 4 Wochen eine signifikante Reduktion der klinischen Beschwerden und der Muskelaktivität im Schlaf (Kunz und Bes 1997; Kunz und Mahlberg 2010). Über den Wirkmechanismus von Melatonin konnten einige Erkenntnisse erzielt werden, wie Abbildung 9a zeigt (McGrane et al. 2015)

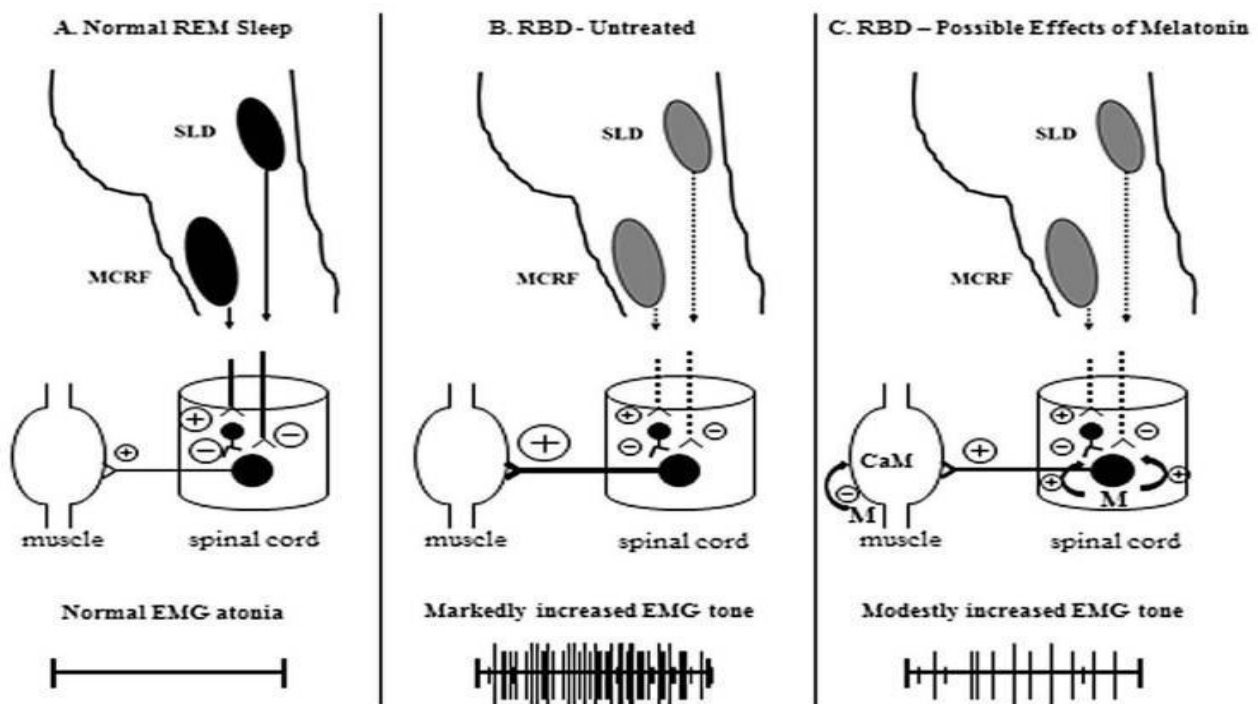


Abbildung 9a) Speculative Mechanism of Action of Melatonin in RBD (McGrane et al. 2015)

A. Normal REM sleep physiology.

B. REM sleep behavior disorder.

C. REM sleep behavior disorder treated with exogenous melatonin. Melatonin may decrease the electrophysiologic and behavioral manifestations of RBD by potentiating the action of GABA on GABAA receptors on the AHC. Melatonin also may decrease calmodulin, which subsequently may modulate cytoskeletal structure and nicotinic acetylcholine receptor expression in skeletal muscle cells.

Melatonin sollte zu einer fixen Zeit am Tag eingenommen werden. Seine Aktivität kann am besten bei einem geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus wirken (Kunze et al., 2013).

Bezüglich der Wirksamkeit zwischen Melatonin und Clonazepam konnte kein signifikanter

Unterschied ausgemacht werden. Es zeigte sich aber, dass die potenziellen Nebenwirkungen bei Melatonin im Vergleich zu Clonazepam milder ausfallen. Deswegen ist es eine gute Alternative wenn Clonazepam nicht eingesetzt werden kann (McCrane et al. 2013).

Die Therapie mit dem Dopaminrezeptoragonisten Pramipexol zeigte in der Dosis 0,78+/- 0,25mg in einem Zeitraum von 1 bis 9,5 Monaten gute Erfolge bei der Frequenzreduktion von RBD, aber keinerlei Veränderung bei der Kinnmuskelaktivität (Fantini et al. 2003). In weiteren Studien konnte diese Wirksamkeit bestätigt werden. In einer Dosis von 0,21 +/- 0,09 mg/d konnten Sasai et al. eine klare Verbesserung der Symptome in 80% der Fälle feststellen (Sasai et al., 2012). Es bleibt abzuwarten, inwiefern Pramipexol in Zukunft in die internationalen Empfehlungen mit eingehen werden.

Neben diesen 3 vorgestellten Medikamenten gibt es einzelne Fallberichte über Therapieerfolge mit Donezepil, Levodopa, Carbamazepin und Quetiapin (Boeve 2003). Aufgrund von Mängeln in der methodischen Herangehensweise dieser Berichte und der kleinen Kollektive haben sie keine Berücksichtigung in den therapeutischen Empfehlungen gefunden.

Clonazepam stellt das am längsten bekannte und untersuchte Medikament dar und bildet heute den Goldstandard bei der Therapie. Melatonin als zweiter Vertreter kann bei Ineffektivität als additive Medikation hinzugezogen werden oder bei starken Nebenwirkungen von Clonazepam dieses ersetzen.

Um die Effektivität der Therapie zu messen, wurden unterschiedliche Methoden vorgeschlagen. Eine Validierung mittels videometrischer PSG bietet sich an, ist aber sehr kostenintensiv und bezüglich der schon beschriebenen Variabilität von Nacht zu Nacht mitunter unzuverlässig. Es existiert zur Zeit kein validierter Index oder eine Skala mit direktem Zuschnitt auf RBD. Boeve et al. hat eine sehr simple 5-Punkte-Skala vorgeschlagen (Boeve 2003). Es wurde ebenfalls angedacht, den schon erwähnten Fragebogen von Li. et al. zu modifizieren (Li et al. 2010).

Die von Kunz et al. dargelegte Studie benutzte die aus der Psychiatrie bekannte CGI-Skala, um den Behandlungseffekt zu messen.

Zukünftige Studien werden notwendig sein um die offenen Fragen in der Therapie von RBD zu beantworten. Dazu gehört auch das Problem der Wiederkehr der Symptome bei Absetzen der Medikation und die daraus abgeleitete Folge einer lebenslangen Therapie.

1.7. Schlafmedizin und Schlafstadien

Dass der äußere Schein trügen kann, ist eine Wahrheit, die sich auch beim Phänomen Schlaf bestätigen lässt. Der etymologische Ursprung im altgermanischen, mit „schlapp werden“ am treffendsten charakterisiert, spiegelt auch die lange Zeit vorherrschende Sichtweise wider, was Schlaf eigentlich sei. Nämlich ein passiver Zustand, der im völligen Kontrast steht zu den Leistungen, derer man im Wachsein befähigt ist. Dass diese Sichtweise heute überholt und unter gewissen Gesichtspunkten sogar in sein Gegenteil gekehrt ist, verdanken wir den technischen Errungenschaften der letzten Jahrzehnte. Schlaf wird heute als eine notwendige Voraussetzung für Gesundheit und Leistungsfähigkeit verstanden und die quantitativ und qualitativ ablaufenden Prozesse im

Gehirn übersteigen die im Wachsein (Penzel 2005).

Die ersten Voraussetzungen im Verständnis dieser Prozesse wurden 1929 mit Bergers Entwicklung des EEGs gelegt. Es folgten Erkenntnisse in der Herz- und Atmungsfunktion und die Entdeckung der myoklonischen Bewegung der Extremitäten im Schlaf von Symonds 1953. Die zunehmende Komplexität der möglichen Untersuchungsvariablen zeigt sich in Abbildung 10, in der die verschiedenen, heute verwendeten Aufzeichnungsmodalitäten der PSG dargestellt sind.

Abbildung 2

Kardiorespiratorische Polysomnographie (KRPSG) im Schlaflabor

Die Kardiorespiratorische Polysomnographie umfasst die Aufzeichnung von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), der Muskelaktivität an Bein und Kinn (Elektromyogramm, EMGtib, EMGment), des Herzschlages (EKG) und der atmungsbezogenen Parameter in Form von Schnarchen, Sauerstoffsättigung (SaO₂), Luftfluss an der Nase, Atmungsbewegungen von Brustkorb (Thorax) und Bauch (Abdomen). Zusätzlich wird das Verhalten des Schlafenden mittels Videokamera beobachtet.

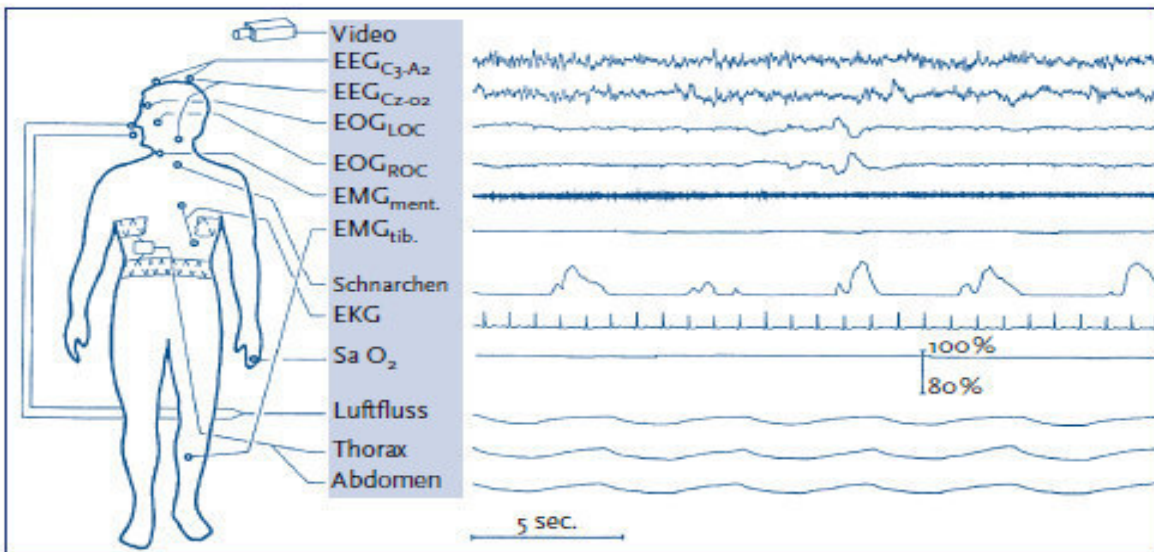


Abbildung 10 Standardableitung einer PSG im Schlaflabor (Penzel 2005)

Wir wissen heute außerdem, dass der Schlaf eine sehr große Variabilität besitzt. Es existieren nicht nur unterschiedliche kulturelle Gewohnheiten der Schlafzeit, auch die einzelnen Entwicklungsphasen des Menschen haben eine sinnvolle Implementierung bei Intensität und Dauer des Schlafes.

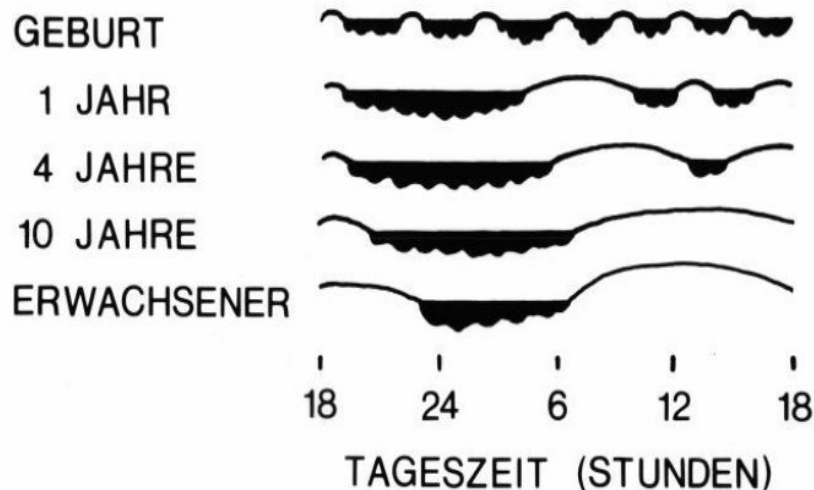


Abb. 3.2: Im Laufe der Entwicklung beschränkt sich der Schlaf immer mehr auf die Nacht. Der polyphasische (mehrphasische) Schlaf nach der Geburt wird im Vorschulalter biphasisch (zweiphasisch) und später monophasisch (einphasisch). Im höheren Alter kommen Schlafperioden tagsüber wieder häufiger vor.

Abbildung 11 Veränderung des Schlafens während der Entwicklung (Borbély 1991, ©1984)

Die beobachteten EEG- Muster Anfang der 1930er Jahre und die Identifizierung von

schnellen Augenbewegungen 1953 von Kleitman et al. führten zu den Bemühungen der Wissenschaftler, eine einheitliche und standardisierte Scoringmethodik zur Unterteilung der einzelnen Schlafstadien bereitzustellen. Nach vielen Treffen in den 1960er Jahren wurde unter der Federführung von Rechtschaffen & Kales 1968 ein erstes Manual heraus gegeben, an Hand dessen man die einzelnen Stadien voneinander trennen konnte und die spezifischen Merkmale der einzelnen Stadien beschrieb.

Im Laufe der Zeit wurde dieses Manual je nach Erkenntnisfortschritt modifiziert und auch den in Abbildung 11 dargestellten Entwicklungsstadien Rechnung getragen. So gibt es heute je nach Altersgruppe eigene Manuale.

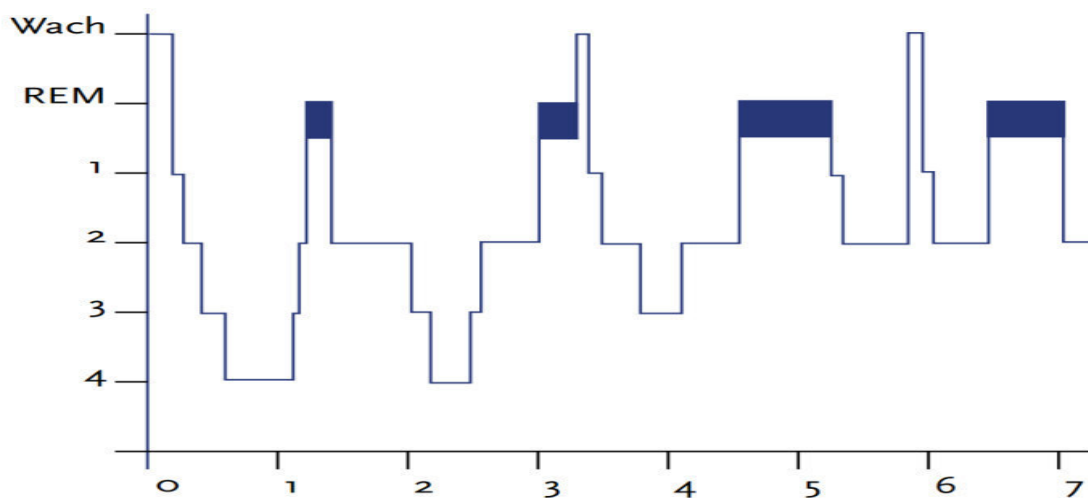


Abbildung 12 Idealtypisches Schlafprofil eines jungen Erwachsenen. Stadium 1 und 2 entspricht dem Leichtschlaf, Stadium 3 und 4 dem Tiefschlaf (Penzel 2005)

Die Stadien 3 und 4 wurden in der AASM von 2014 als ein Stadium zusammengefasst. Im Folgenden sollen die einzelnen Stadien mit ihren jeweiligen Charakteristika kurz vorgestellt werden. Es werden folgende Schlafstadien unterteilt:

Stadium W (Wach), Stadium N1 (Non REM 1), Stadium N2 (Non REM 2), Stadium N3 (Non REM 3, früher Stadium 3 und 4 nach Rechtschaffen und Kahles) und Stadium R (REM).

Das Stadium W zeigt elektroencephalografisch einen sinusförmigen Alpharhythmus bei einer Aktivität von 8 -13 Hertz, welcher bei geschlossenen Augen in den okzipitalen Ableitungen registriert wird und sich beim Öffnen der Augen abschwächt. Außerdem treten Frequenzen von 0,5 -2 Hertz beim Lidschlag auf (das AASM-Manual zum Scoring von

Schlaf und assoziierten Ereignissen 2007).

Das Stadium N1 kennzeichnet den Übergang von Wachen zum Schlafen und ist durch niedrigamplitudige, gemischte Frequenzen im Bereich von 4 - 7 Hertz bestimmt. Außerdem treten langsame Augenbewegungen und scharf konturierte Wellen von $<0,5\text{sec}$ Dauer auf (sog. Vertexwellen).

Im Stadium N2 treten zusätzlich zu den Frequenzen im Stadium N1 noch K-Komplexe und Schlafspindeln auf. K-Komplexe sind biphasische Wellen mit negativem Beginn und anschließender positiver Komponente. Diese haben eine Dauer von $>0,5\text{sec}$, sind meist in den frontalen Ableitungen sichtbar und können mit Arousals assoziiert sein. Schlafspindeln sind mehrere Wellen mit einer Frequenz von 11 - 16 Hertz. Sie haben eine Dauer von $>0,5\text{sec}$ mit maximaler Amplitude in den zentralen Ableitungen und können gut von der Hintergrundaktivität abgegrenzt werden.

Das Stadium N3 bezeichnet den Tiefschlaf, die Weckschwelle ist hier am höchsten. Sie ist gekennzeichnet durch langsame Wellenfrequenzen von 0,5 - 2 Hertz in den frontalen Ableitungen. Schlafspindeln können auch in diesem Stadium vorhanden sein. Diese Frequenzen müssen in 20% der Episoden abgeleitet sein.

Für die einzelnen Stadien wird vorgegeben, eine Episode in 30sec Fenster zu begutachten und diese dann je nach Vorherrschen der jeweiligen Charakteristika zu scoren. Beim Stadium N3 müssen nur 20% eines Epochenfensters diese Charakteristika haben, ansonsten werden 50% der Epoche benötigt.

Das Stadium R kennzeichnet schnelle Augenbewegungen und einen geringen Muskeltonus. Das EEG zeigt niedrigamplitudige Frequenzen von 2 - 6 Hertz als scharf umrissene, gezahnte Wellen über der zentralen Kopfregion. Diese werden auch als Sägezahnwellen bezeichnet (das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen 2007).

Abbildung 13 soll zur Illustration der dargestellten Befunde dienen und entspricht einem Hypnogramm.

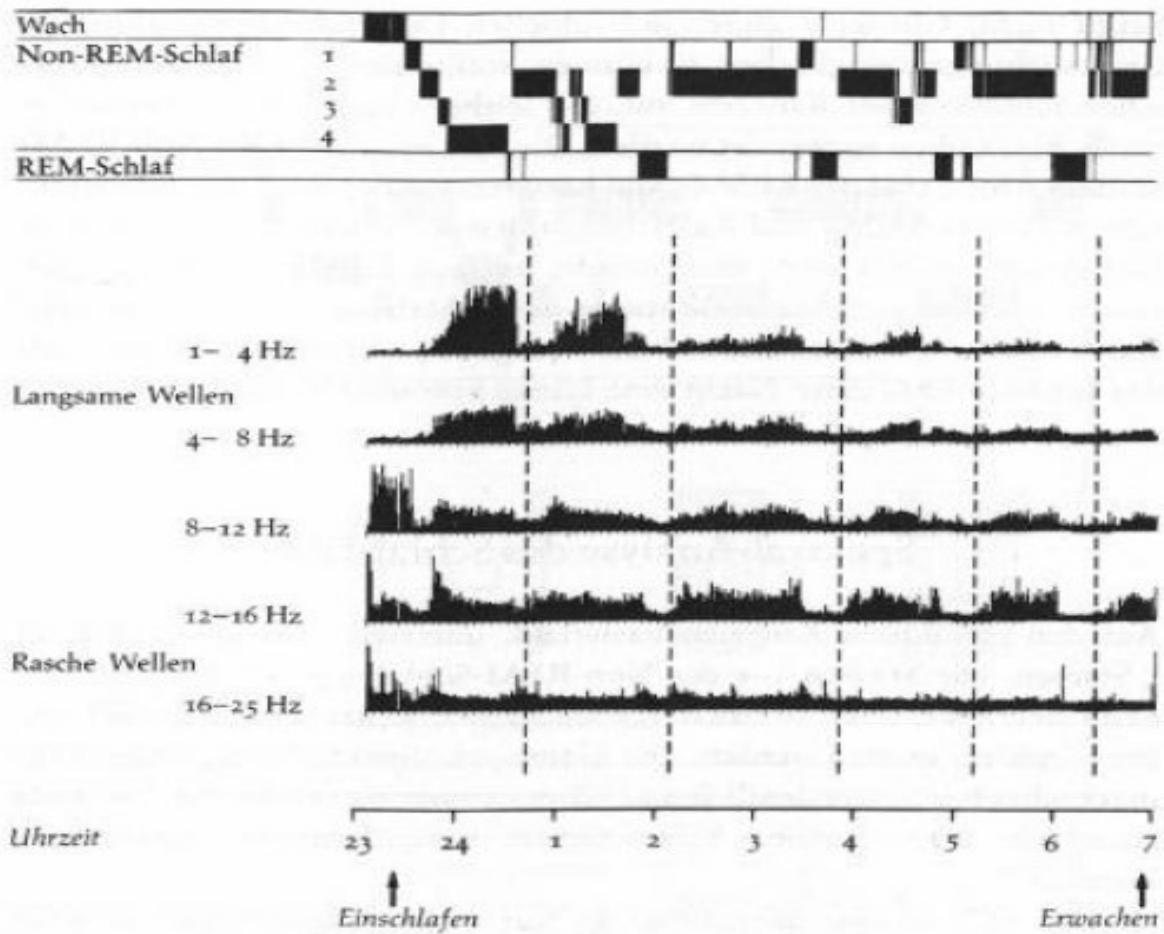


Abbildung 13 Schlafstadien und EEG-Spektren einer Nacht (Borbély 1991, ©1984)

Hier ist die Zusammenlegung der Stadien 3 und 4 in ein Stadium 3 noch nicht vorgenommen. Wegen ihrer Anschaulichkeit soll sie hier aber trotzdem angeführt werden.

Für die differenzialdiagnostischen Überlegungen ist grundlegend wichtig, dass im 1. Teil der Nacht die Non REM- Phasen überwiegen und in der 2. Hälfte vermehrt REM-Phasen registriert werden.

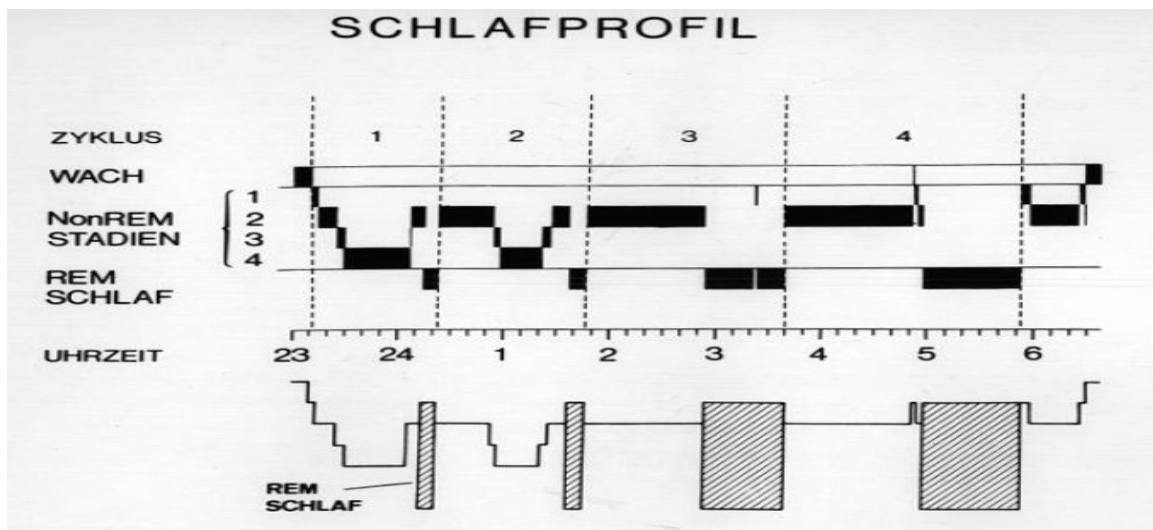


Abbildung 13a Schlafprofil einer Nacht (Borbély 1991, ©1984)

2.0. Fragestellung

Die Assoziation von RBD und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der alpha-Synukleinopathien, hat seit Bekanntwerden nachhaltiges, wissenschaftliches Interesse geweckt (Schenck und Mahowald 1996). Die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung wurde in Langzeitstudien auf über 80% bemessen. Die meisten der untersuchten Patienten mit RBD entwickelten in einem mittleren zeitlichen Rahmen von 14 Jahren eine PD, eine MSA oder eine DLB (Schenck et al. 2013b).

Trotz aller Erkenntnisse steht die Forschung noch vor vielen ungelösten Problemen. Eines davon betrifft die Unsicherheit in der exakten diagnostischen Bestimmung von RBD. Ziel der vorgelegten Studie soll es sein, einen Beitrag zur Beseitigung dieser Unklarheit zu leisten.

Im Diagnosekatalog der AASM wird von „exzessiver Muskelaktivität“ gesprochen (das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen 2007). Es mangelt aber an einer genauen Bestimmung, was dies konkret bedeutet und in welchen Grenzen sich diese Muskelaktivität abspielt. Da auch gesunde Personen ein gewisses Maß an Muskelaktivität im REM-Schlaf aufweisen, erscheint die Entwicklung von Cut Off Werten umso bedeutender. Die Diagnose benötigt umfangreiche Aufzeichnungen im Rahmen von Polysomnographien. Diese werden dann zeitintensiv per Hand ausgewertet. Die Methode unterliegt notwendigerweise subjektiven Schwankungen und einer gewissen Fehleranfälligkeit z.B. bei der Abschätzung des muskulären Grundtonus.

Mittlerweile existieren mehrere computergestützte, automatische Analysemethoden für RBD, die manuelle Fehlerquellen reduzieren sollen (Kempner et al. 2014; Mayer et al. 2008; Knudsen et al. 2010; Ferri et al. 2008; Ferri et al. 2010).

Der Auswertalgorithmus von Mayer et al. bedient sich einer computerbasierten, automatischen Analyse, mit deren Hilfe physiologischer von pathologischer Muskelaktivität unterschieden werden kann (Mayer et al. 2008). Die Validierung dieser Methode durch den Vergleich mit Handauswertungen von Polysomnographien soll ein Teil dieser Untersuchung sein. Dafür wurde eigens die Software EDFTrace v0.63PPPMI (Schlafmedizinisches Labor der Philipps-Universität Marburg, Dr. rer.nat.Karl Kesper,

Stand 02.05.2013) entwickelt. Es wurden Messungen an verschiedenen Muskelgruppen durchgeführt (Musculus mentalis, Musculus tibialis anterior).

Ziel ist es, sowohl die einzelnen Aktivitätsmessungen, als auch die daraus berechneten Indices (SMI & LMI, siehe Kapitel 3) bei automatischer und per Hand ausgewerteter Analyse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zu prüfen und zu vergleichen.

Des Weiteren wurden 2 weitere Analysemethoden zum Vergleich hinzugezogen (Ferri et al. 2008; Ferri et al. 2010; Lapierre und Montplaisir 1992).

Der Atonie-Index nach Ferri wurde als automatische Analyse in die EDFTrace-Software implementiert und ausgewertet. Für die länger bekannte Auswertemethode von Lapierre & Montplaisir wurde eine Handauswertung angefertigt und ebenfalls eine automatische Analyse in EDFTrace integriert (näheres siehe Kapitel 3).

Für jeden untersuchten RBD- Patienten liegen demnach an 2 Muskelgruppen jeweils 7 unterschiedliche Indices vor. All diese Messungen sollen zur Validierung der automatischen Analysemethoden nach Mayer et al. dienen.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurden analoge Messungen bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Dieser Vergleich soll prüfen, wie gut die automatische Analyse zwischen Gesunden und Kranken diskriminieren kann.

Zusammenfassend sollen folgende Punkte untersucht und geklärt werden:

1. Die Indizes (SMI und LMI) von automatischer und manueller Analyse werden bei RBD- Patienten auf Übereinstimmung hin überprüft.
2. Es liegen die selben Daten gesunder Patienten als Kontrollen vor, die analog ausgewertet wurden und hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überprüft werden.
3. Die unterschiedlichen Messmethoden (Ferri et al., Lapierre & Montplaisir und Mayer et.al.) sollen mit ihren Indices vergleichend analysiert werden.
4. Die automatische Analyse soll in Bezug auf Exaktheit der Messungen mit den anderen Messmethoden verglichen werden. Dafür liegen Daten von RBD- Patienten und gesunden Kontrollpersonen vor.
5. Bezüglich der unterschiedlichen Muskelgruppen soll geschaut werden, welche Muskelableitung die beste Diskriminierung von RBD- Patienten gegenüber Kontrollen bietet

3.0. Material und Methoden

Datenkollektiv

Alle hier verwendeten Daten werden retrospektiv betrachtet. Sowohl Patienten wie auch die gesunden Kontrollen, deren Aufzeichnungen ausgewertet wurden, erhielten polysomnographische Untersuchungen im Schlaflabor der Hepata-Klinik in Treysa/Schwalmstadt im Jahre 2004. Insgesamt wurden für diese Studie 62 Personen im Alter zwischen 19 – 82 Jahren eingeschlossen. Davon waren 37 RBD- Patienten und 25 Kontrollpersonen.

Zur besseren Übersichtlichkeit soll Abbildung 14 dienen:

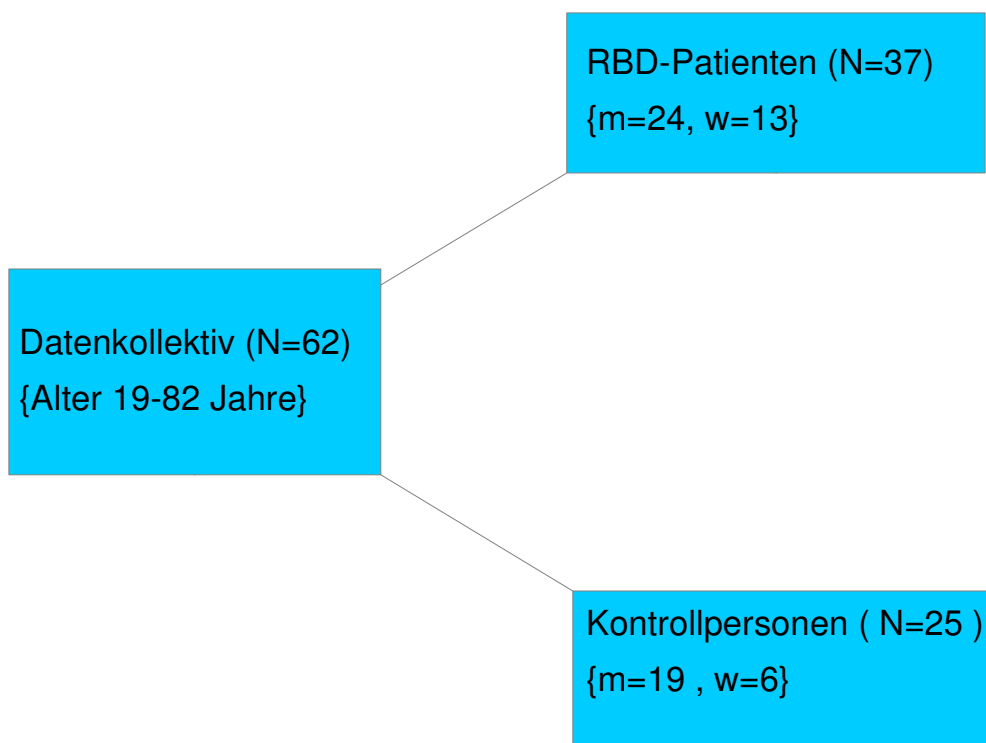


Abbildung 14 – Verteilungsdiagramm der untersuchten Patienten

Demographie

Das Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 37 RBD- Patienten. Davon sind 24 männlich und 13 weiblich. Die Altersverteilung lag im Mittel bei 58,5 Jahren für das

gesamte Kollektiv bei einer Altersspanne von 19-81 Jahren. Bei den männlichen Patienten lag die mittlere Altersverteilung bei 59,3 Jahren mit einer Spanne von 19-69 Jahren, bei den weiblichen Patienten 50,75 Jahre bei einer Spanne von 34-81 Jahren. Das Kollektiv der Kontrollen bestand aus 25 Personen. Davon waren 19 männlich und 6 weiblich. Die Altersverteilung dieser Gruppe lag im Mittel bei 44,1 Jahren bei einer Altersspanne von 22-82 Jahren. Die männlichen Kontrollpersonen waren im Mittel 45,21 Jahre alt bei einer Altersspanne von 22-71 Jahren. Bei den weiblichen Kontrollpersonen lag die mittlere Altersverteilung bei 43 Jahren mit einer Altersspanne von 26-82 Jahren.

	Geschlecht	Anzahl	Mittleres Alter (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
RBD-	Männlich	24	59,3	19	69
Kollektiv	Weiblich	13	50,75	34	81
Kontroll-	Männlich	19	45,21	22	71
personen	Weiblich	6	43	26	82

Abbildung 15 – deskriptive Altersverteilung – Statistik

Einschlusskriterien

Bei allen Patienten dieser Studie waren die 2005 gültigen klinischen und polysomnographischen Diagnosekriterien für RBD erfüllt. Patienten mit idiopathischer (iRBD) und sekundärer RBD wurden für diese Untersuchung eingeschlossen. Es wurden Erwachsene (Alter > 18 Jahre) männliche und weibliche Patienten ausgewählt.

Ausschlusskriterien

Es wurden keine Patienten in die Untersuchung aufgenommen, bei denen sowohl eine RBD als auch eine Non- REM- Parasomnie, wie z.B. Somnambulismus oder Pavor nocturnus diagnostiziert wurde. Bei den Kontrollpersonen bestanden keine klinischen und polysomnographischen Hinweise auf RBD oder Narkolepsie.

Polysomnographie

Alle Ableitungen, die von der AASM gefordert werden, sind in Treysa/Schwalmstadt mit Hilfe des Systems der Firma SOMNOmedics GmbH (SOMNOscreen plus) bzw. Sagura angefertigt worden. Dieses System ist von der DGSM akkreditiert worden. Die einzelnen Elemente sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Es wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) mit folgenden Standard-Elektrodenpunkten montiert.

F3= Frontal links; F4= Frontal rechts; C3= Zentral links; C4= Zentral rechts; M1= Processus mastoideus links; M2= Processus mastoideus rechts; O1= Okzipital links; O2= Okzipital rechts.

Die Ableitungen wurden wie folgt verschaltet:

F4 – M1; C4 – M1; O2 – M1

Für die Registrierung von Augenbewegungen wurde ein Elektrookulogramm (EOG) an 2 zusätzlichen Messpunkten angebracht.

E1= 1cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels; E2= 1cm oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels; die Verschaltung ist E1 – M2 und E2 – M2.

Für vegetative Parameter wurden folgende Ableitungen bereitgestellt:

Ein 3-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) wurde für die Herzfrequenz und Rhythmus aufgezeichnet. Für die arterielle Sauerstoffsättigung wurde eine nicht invasive Pulsoxymetrie am Finger verwendet, Atemgeräusche wie Schnarchen und abdominelle bzw. thorakale Atembewegungen wurden über einen Thermistor, CPAP-Drucksensor, Körperlage und Larynxmikrofon registriert.

Eine Videometrie erfolgte mittels Infrarotkamera. Dadurch entsteht ein synchrones Bildmaterial mit 25 Bildern pro Sekunde. Die Bilder werden in schwarz/weiß bei einer Aufzeichnungsfrequenz von 20-12000 Hertz wiedergegeben.

Das Elektromyogramm (EMG) wurde an 3 Punkten aufgenommen. Die 1. Registrierung erfolgte am Kinn mit 2 Ableitungen; 2 cm unterhalb der unteren Kante des Unterkiefers und 2 cm von der Mittellinie jeweils einmal rechts und links. Zusätzlich bestand eine Ableitung auf der Mittellinie des Musculus mentalis.

Die 2. Registrierung wurde an beiden Armen mit 2 Elektroden auf dem Musculus flexor digitorum superficialis registriert. Geeigneter Ort ist die ulnare Seite distal des Epicondylus medialis humeri. Die 3. Registrierung erfolgte an beiden Beinen mit jeweils 2 Elektroden im Bereich des Musculus tibialis anterior unterhalb des Caput fibulae.

Für das EMG wurden Gold- und Silber-Silberchlorid-Elektroden mit einer Abtastrate von 200 Hertz verwendet

Die aufgezeichneten Daten wurden alle von erfahrenen Medizinisch-technischen Assistenten (MTA) aufgearbeitet. Dabei wurden die Aufzeichnungen nach Artefakten untersucht und bereinigt z.B. wenn sich während der Nacht ein Kabel gelöst hat. Unter Zuhilfenahme der Software „Domino“ von SOMNOmedics GmbH bzw. „Leonardo Brainmap“ von Sagura wurden die Schlafstadien, im Besonderen die REM- Schlafphasen, markiert.

Die Daten konnten dann als EDF (European Data Format) ausgegeben und mittels der von Dr. rer. nat. Karl Kesper entwickelten Software EDF Trace (Schlafmedizinisches Labor der Philipps-Universität Marburg, Stand 02.05.2013) separat bearbeitet und ausgewertet werden.

Abbildung 16 illustriert die Software EDF Trace. Die Muskelableitung und das Hypnogramm der entsprechenden Aufzeichnung wurden ausgewählt und auf „zeitexakt“ eingestellt. Das Zeitfenster konnte je nach Auswertungsmethode in 30sec oder 3sec Seite/s betrachtet und dann entweder automatisch oder manuell analysiert werden. Für die Untersuchung wurde eine Ableitung des Musculus mentalis verwendet. Dabei wurde nicht zwischen rechter und linker Ableitung unterschieden, sondern pro Untersuchungsperson eine Ableitung ausgewählt.

Bei den Ableitungen an den Extremitäten wurde, sofern erfolgreich registriert, die des Musculus tibialis anterior verwendet. Auch hier wurde nicht zwischen rechts und links unterschieden. Es wurde stets darauf geachtet, dass bei allen unterschiedlichen Markierungsmethoden die gleichen Ableitungen verwendet wurden.



Abbildung 16 – EDF Trace Übersichtsbild der Arbeitsfläche

Im Folgenden sollen nun die einzelnen Methoden in ihrer Ausarbeitung und Funktion dargestellt werden.

Manuelle EMG Analyse nach Mayer et al. (SMI&LMI)

Die Methode zur Quantifizierung von Muskelaktivität im REM- Schlaf wird mittels SMI/ LMI Indices betrachtet (Mayer et al. 2008).

Damit sind 2 Indices gemeint, die sich aus der unterschiedlich langen Muskelaktivität pro Zeiteinheit berechnen. Die Herangehensweise orientiert sich an einer Bestimmung, die Eisensehr et al. für die Registrierung von Periodic Limb Movements vorgeschlagen hat (Eisensehr et al. 2003).

Dabei werden kurze von langen Muskelaktivitäten unterschieden. Die kurzen Aktivitäten (SMI) sind kleiner als 0,5sec, die langen Aktivitäten länger als 0,5sec. Diese Aktivitäten werden nur markiert, wenn der Anstieg der EMG- Amplitude mehr als den doppelten Wert des vorangegangenen Grundtonus ausmacht. Da motorische Ereignisse vereinzelt oder als Cluster auftreten können, wurde bestimmt, dass mehrere Einzelereignisse, die zeitlich

dicht zusammen liegen, als längere Aktivierung zusammengefasst werden sollen, sofern der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Ereignissen nicht länger als 1sec. beträgt. Die Indices konnten dann mittels folgenden Formeln berechnet werden:

$$\text{SMI} = \frac{\text{Anzahl der kurzen motorischen Ereignisse}}{\text{Gesamtlänge REM Schlafphase (h)}}$$

$$\text{LMI} = \frac{\text{Anzahl der langen motorischen Ereignisse}}{\text{Gesamtlänge REM Schlafphase (h)}}$$

Für die visuelle Auswertung dieser Methode wird die EMG- Kurve in der Software EDF Trace geöffnet. Das Hypnogramm zur Darstellung der REM- Phasen wird hinzugefügt. Danach werden die dementsprechenden Abschnitte nach den oben genannten Kriterien beurteilt. Damit die Markierungen ausreichend genau gesetzt werden können, soll das Signal in einem 30sec Abschnitt dargestellt werden. Der jeweilige Index berechnet sich anhand der Anzahl der gesetzten Markierungen im Verhältnis zu der Gesamtlänge der REM- Phasen.

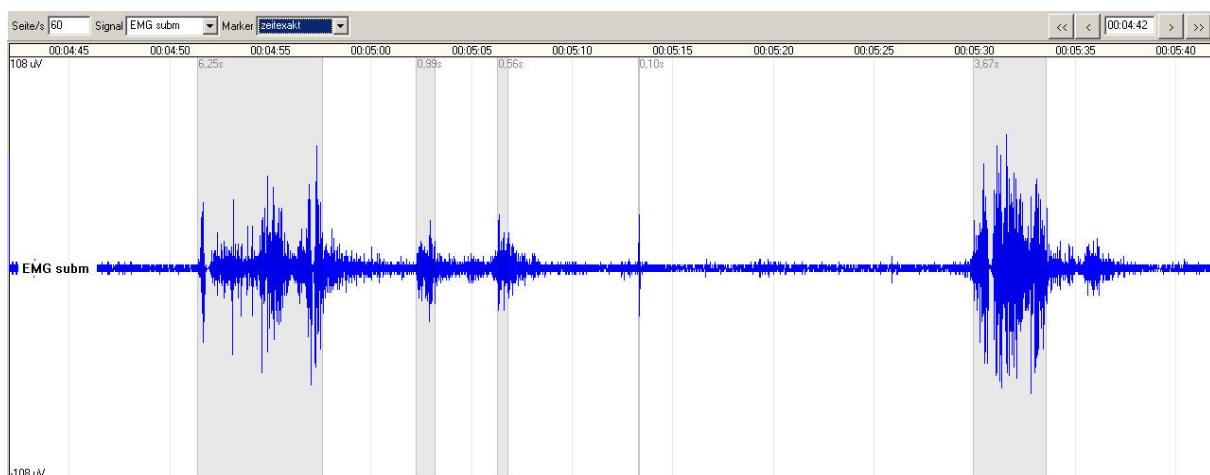
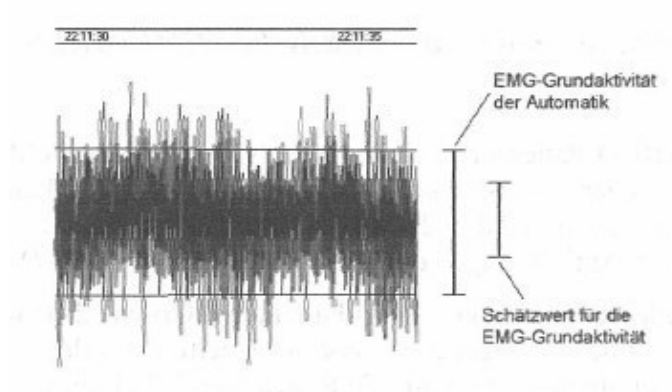


Abbildung 17 – exemplarischer zeitlicher Ausschnitt einer Ereignismarkierung

Automatische EMG Analyse nach Mayer et al. (SMI&LMI)

Wie schon erwähnt, ist die manuelle Ausarbeitung sehr zeitintensiv und durch visuelle Unzulänglichkeiten fehleranfällig.

Abbildung 18 – Ausschnitt EMG Tonus



Das gezeigte Beispiel zeigt, wie schwierig es ist, die zweifache Erhöhung der Amplitude visuell zu bewerten. Zu diesem Zwecke wurde eine automatische Analyse zur Berechnung von SMI & LMI in das EDFTrace- Programm implementiert. Die Validierung dieser automatischen Analyse soll Hauptgegenstand der vorliegenden Studie sein.

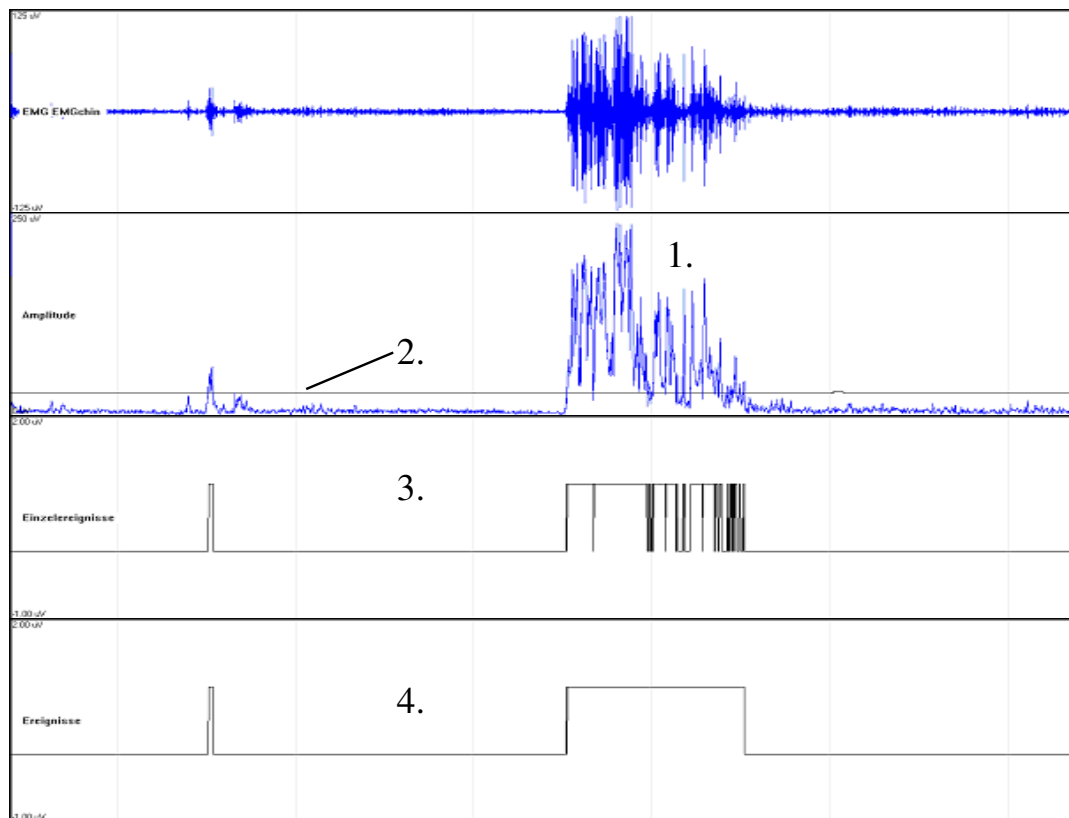


Abbildung 19 – Arbeitsschritte der automatischen Analysemethode, Erläuterungen siehe Text

Die automatische Analyse arbeitet in verschiedenen Schritten, die jetzt beschrieben werden sollen.

Im 1. Schritt wird über die EMG- Kurve eine Amplitudenfunktion gelegt und dann bei 2. unter Berücksichtigung des Grundtonus eine Schwellenwertkurve berechnet. Danach werden bei 3. und 4. die Ereignisse klassifiziert und entweder als Cluster zusammengefasst oder als Einzelereignisse belassen. Aus diesen Daten wird dann automatisch der jeweilige Index berechnet.

Der Grundtonus und die Amplitudenkurve werden berechnet, in dem die automatische Analyse eine obere und untere Hüllkurve um den EMG- Tonus legt, danach beide Kurven übereinanderlegt und dann die Variablen bestimmen kann (siehe Abbildung 20).

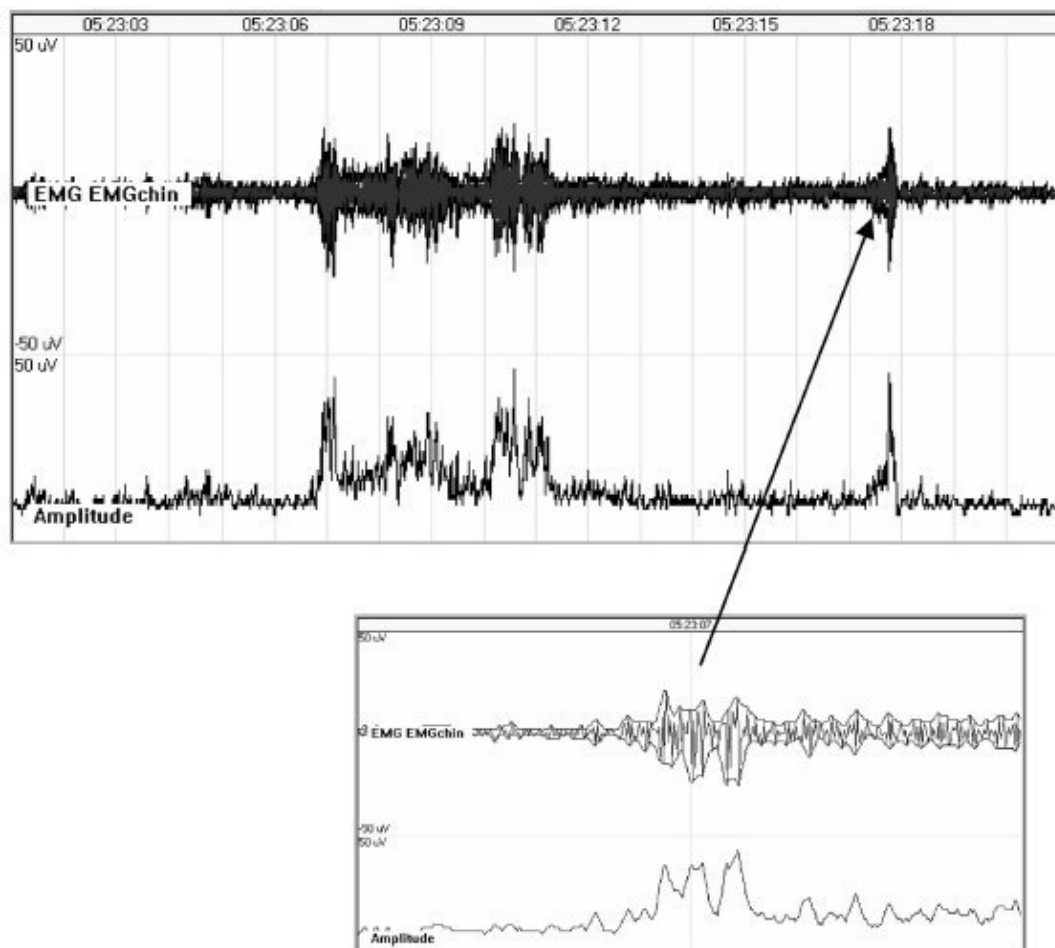


Abbildung 20 – Analyse EMG- Hüllkurve (Mayer et al. 2008)

Für beide Analysen wurden totale Indices berechnet. So kann die automatische Analyse mit der Handauswertung auf Übereinstimmung im Ganzen und im Einzelnen überprüft werden.

Automatische und visuelle Analysemethoden nach Lapierre & Montplaisir(1992)

Die Arbeit von Lapierre & Montplaisir (L&M) aus dem Jahr 1992 bedient sich einer anderen Methode zur Unterscheidung von Gesunden und RBD- Patienten. Es wurde die sogenannte phasische EMG- Dichte als Maßzahl vorgeschlagen. Diese beinhaltet den prozentualen Anteil an 2sec Miniepochen innerhalb der gesamten REM- Schlafzeit. Als Kennzeichnung für phasische EMG- Dichte wurde die 4fache Erhöhung der Amplitude im Vergleich zum Grundtonus verstanden, wobei die Dauer der Aktivität zwischen 0,1 und 5sec liegt (Lapierre & Montplaisir 1992).

Alle Aufzeichnungen dieser Studie wurden nach diesen Regeln visuell klassifiziert. Es wurde ein 3sec Zeitrahmen im EDFTrace- Programm eingestellt und dann die gesamte REM- Schlafzeit nach einer 4fachen Erhöhung des Muskeltonus abgesucht.

In die EDFTrace- Software wurde von Dr. rer. nat. Karl Kesper eine automatische Analysemöglichkeit nach den Regeln von L&M implementiert. Um die automatische mit der visuellen Auswertung zu vergleichen, können beide Markierungen im EDFTrace- Programm aufgerufen und verglichen werden (siehe Abbildung 21&22).

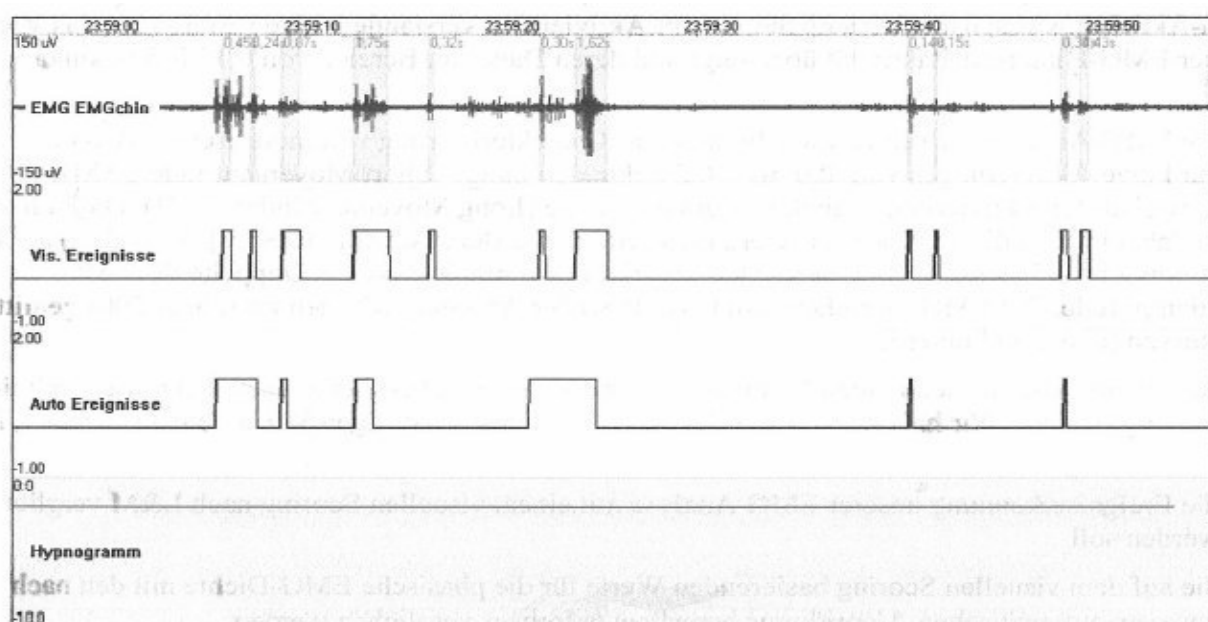


Abbildung 21 – Ausschnitt aus EDFTrace-Software mit visuellen und automatischen Markierungen

Mit Hilfe der implementierten Funktion konnten für beide Klassifizierungen die jeweiligen Prozentwerte der phasischen EMG- Dichte errechnet und in einer 4-Felder-Tafel ausgegeben werden.

Kreuztabelle berechnen

Test-Markierungen in: EMG autom

Referenz-Markierungen in: EMG visuell

☒ Bereichsmarkierungen in: Markierung

Epochenlänge/s: 1

	Ref. +	Ref. -	Epochen (1s):	750
Test +	87	2	Sensitivität:	63.0%
Test -	51	610	Spezifität :	99.7%
			Effizienz :	92.9%
			Vorhersagewahrsch.:	97.8%

Schließen Start

Abbildung 22 – 4-Felder-Tafel zur Berechnung unterschiedlichster Parameter – Beispiel

Automatische EMG-Analyse nach Ferri et al.

Die von Ferri et al. vorgeschlagene Methode sieht die Berechnung eines Atonie-Index vor. Dabei wird das EMG- Signal gefiltert und in 30 1sec Miniepochen unterteilt. Die jeweiligen Amplituden werden mit dem Grundtonus verrechnet und man erhält für jede Sekunde einen korrigierten Wert, der in einem Histogramm aufgetragen werden kann. Die nun in Mikrovolt angegebenen Werte variieren je nach Muskelaktivität. Wenn, wie normalerweise anzunehmen, während des REM- Schlafes Muskelatonie vorherrscht, ergeben sich Werte unter 1 Mikrovolt. Werte über 2 Mikrovolt repräsentieren dabei am ehesten Phasen mit tonischer und/oder phasischer Muskelaktivität. Werte zwischen 1 und 2 Mikrovolt wurden nicht mit in die Berechnung einbezogen, weil sie potenziell sowohl Muskelatonie als auch erhöhte Muskelaktivität sein können. (Ferri et al. 2008; Ferri et al. 2010).

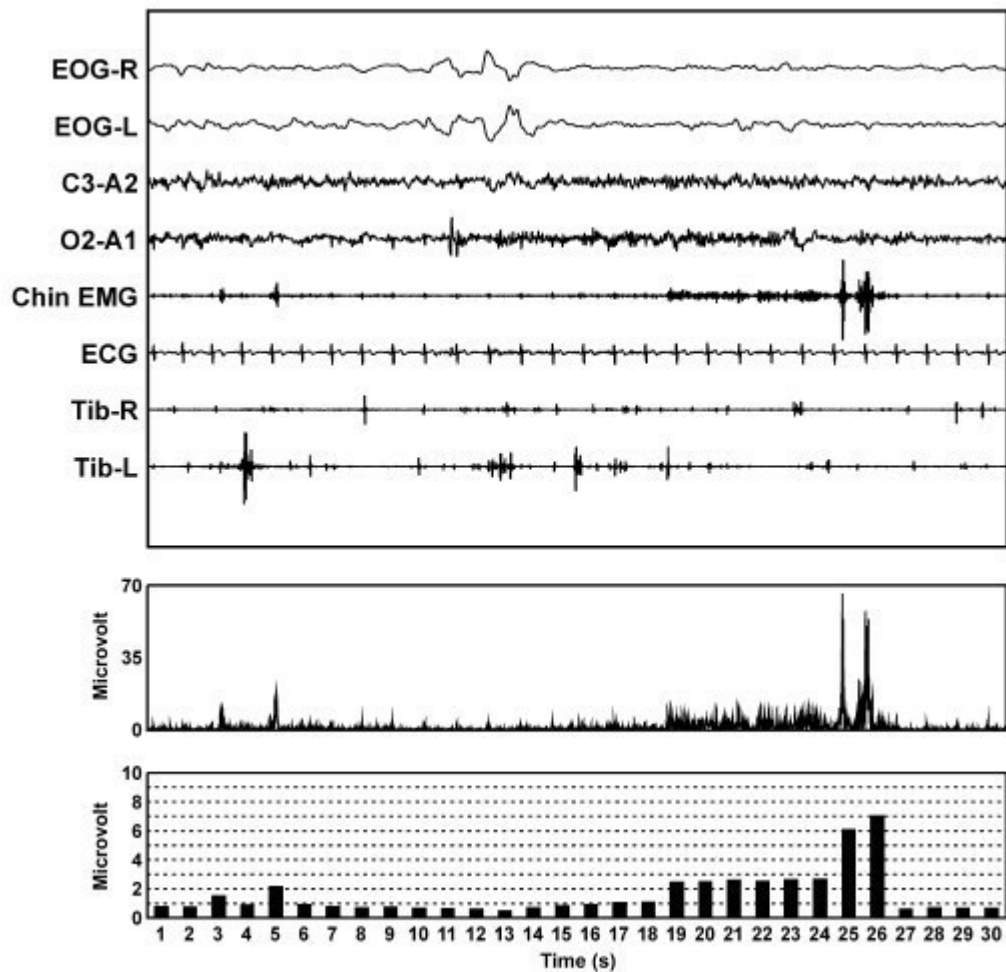


Abbildung 23 – Beispiel für Gleichrichtung und Quantifizierung von einem submentalen Muskel EMG Signal (Ferri et al. 2008)

Zum besseren Verständnis sollen die einzelnen Schritte beleuchtet werden.

1. Das EMG Signal wird in eine neue Signalspur kopiert, gefiltert und durch die Umwandlung in einen Absolutwert gleichgerichtet

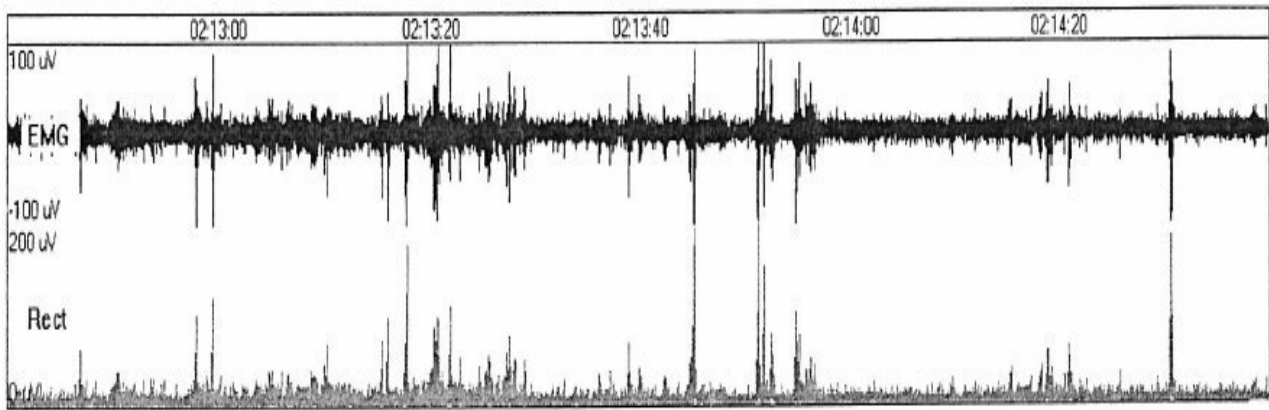


Abbildung 24 – Gleichrichtung des EMG-Signals (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)

2. Anschließend wird die mittlere Amplitude für jeden 1sec-Intervall berechnet
Davon wird die Grundaktivität (Average Minimum) subtrahiert und als
korrigierte Version ausgegeben und zwischengespeichert.

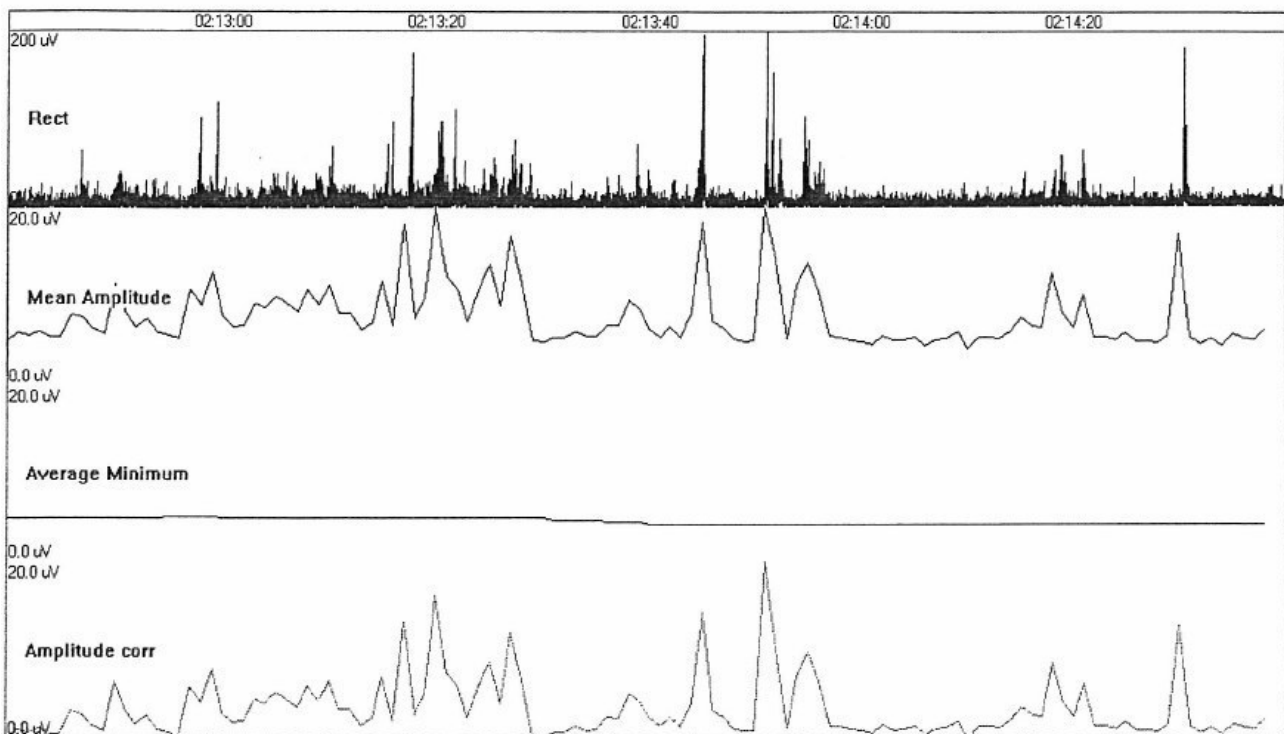


Abbildung 25 – Amplitudenermittlung und Korrektur mittels Subtraktion der Grundlinienaktivität (mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Karl Kesper)

Der Atonie-Index kann dann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Sleep Atonie Index} = \frac{\text{Amplitude} < 1 \text{ Mikrovolt}}{(100 - 1 < \text{Amplitude} < 2)}$$

Die Werte können zwischen 0 und 1 variieren. Bei gesunden Patienten liegt der Wert nahe 1. Als Cut Off Wert wurde 0,7 für pathologische Werte angegeben. Dieser erste Vorschlag von 2008 arbeitete noch ohne die Grundlinienkorrektur, die hier beschrieben ist. Als verbesserte Version wurde der Atonie-Index 2010 nochmals vorgestellt. Die Korrektur der Grundaktivität im Sinne einer Reduktion von Störgeräuschen ergab Werte von >0,8 als signifikanten Hinweis auf eine Störung der Muskelatonie im REM- Schlaf. Physiologische Aufzeichnungen ergaben Werte über 0,9. Die dazwischen liegenden Bereiche 0,8 - 0,9 blieben unspezifisch (Ferri et al. 2010).

Für alle Aufzeichnungen steht der verbesserte Atonie-Index zur Verfügung. Dafür wurde von Dr. rer. nat. Karl Kesper eine Berechnung in das EDFTrace- Programm implementiert.

Statistische Auswertung

Zur tabellarischen Veranschaulichung der ausgerechneten Daten wurde Open Office Calc 4.1.1. benutzt (OpenOffice.org; 24.02.2015).

Für die Gegenüberstellung von manueller und automatischer Analyse nach Mayer et al. wurde das Blant- Altman- Diagramm herangezogen. Dieses Diagramm bildet den Goldstandard beim Vergleich zweier Messmethoden. Auf der y-Achse befindet sich die Differenz von automatisch-manuell, die gegen den Mittelwert der beiden Methoden auf der x-Achse aufgetragen wird. In das Diagramm werden Mittelwert und 95% Konfidenzintervalle der Differenz aufgetragen. Flankiert wird diese Linie von den Konfidenzintervallen, die bei 95 % angegeben sind. Damit lässt sich visualisieren, wie groß die Streuung der Abweichung ist. Jeder Punkt im Diagramm repräsentiert eine Aufzeichnung. Es sind die iRBD- Patienten und die Kontrollen dargestellt. Die Skalierung ist nicht einheitlich, sondern je nach Höhe der Werte gewählt worden. Dies bezieht sich auf die Darstellung aller Ergebnisse von Abbildung 26.

Die weitere statistische Analyse erfolgte mittels ROC- Analyse und entsprechenden Werten für die Area under the Curve (AUC), sowie Säulendiagrammen zur besseren Visualisierung und der Gegenüberstellung von gesunden und iRBD- Patienten. Dafür wurde das ROCR- package benutzt (Sing et al. 2005).

Das pROC package diente zur vergleichenden Darstellung jeder einzelnen Klassifikationsmodelle und der Bestimmung von Konfidenzintervallen (Robin et al. 2011).

Durch die ROC- Analyse ist es möglich, Sensitivität und Spezifität zu berechnen und gegenüber zu stellen. Die Sensitivität gibt dabei den Anteil richtig als krank erkannter Patienten von allen Kranken an. Dies heißt, je höher die Sensitivität desto sicherer erfasst die diagnostische Methode die Erkrankung. Die Spezifität dagegen gibt den Anteil als gesund erkannter Patienten von allen Gesunden an. Bei der ROC- Analyse werden die Sensitivität auf der y-Achse und die Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. Ein perfekter Test wäre zu veranschlagen, wenn alle Kranken auch erkannt werden, was einer Sensitivität von 100% entsprechen würde und gleichzeitig ein falsch positiv Rate von 0% zu beobachten ist. Dies wäre dann im Diagramm in der linken oberen Ecke zu finden.

Die in das Diagramm eingebrachte Diagonale (von links unten nach rechts oben) beschreibt den Zustand eines zufälligen Testergebnisses. Je größer der Abstand zwischen dem Klassifikator und der Diagonalen ist, desto besser ist die Trennschärfe der Methode. Anhand des Kurvenverlaufes und der Skalierung lassen sich demnach die einzelnen Werte für Sensitivität und Spezifität ablesen und entsprechende Cut Off Werte für die einzelnen Methoden ablesen.

Ein weiteres Maß für die Güte des Tests ist die anhand der ROC- Diagramme ausgerechnete AUC. Die Fläche kann dabei Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Bei Werten um 0,5 liegt die Kurve an der Diagonalen und weist keine Diskriminierungsfähigkeit auf, sondern unterscheidet sich nicht von einer zufälligen Entscheidung. Je weiter die Werte gegen 1 tendieren, desto besser ist die Güte des Tests. Die AUC- Werte kann man dann als Wahrscheinlichkeit interpretieren, dass ein positives Testergebnis auch wirklich als solches klassifiziert wird. Für die AUC- Werte wurden noch die unteren und oberen Konfidenzintervalle errechnet.

Dies ermöglichte zusätzlich zu den AUC- Werten die Bewertung einer signifikanten Unterscheidbarkeit. Wenn bei zwei diagnostischen Methoden, der bessere AUC Wert mit Konfidenzintervallen sich signifikant von der schlechteren Methode unterscheidet, bedeutet dies, dass die schlechtere Methode keine AUC Werte ausweisen kann, die innerhalb der Konfidenzintervalle der besseren Methode liegt.

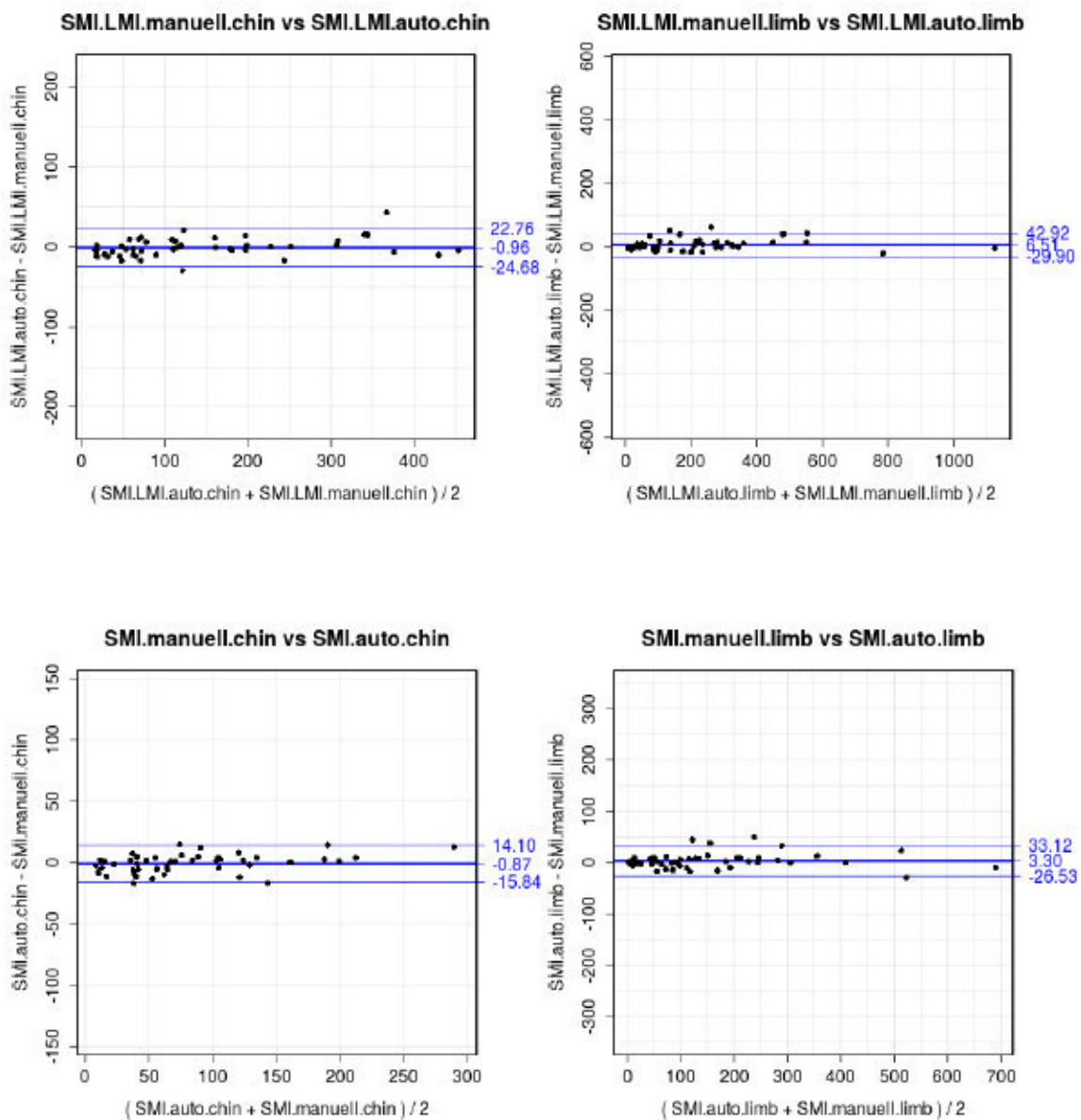
Um für die einzelnen Methoden den optimalen Schwellenwert zu finden, wird das Maximum der Summe von Sensitivität und Spezifität bestimmt und der entsprechende Cut Off Wert ausgegeben. Außerdem wurden Cut Off Werte speziell für 100%ige Sensitivität bzw. Spezifität errechnet.

Diese Werte liegen für alle 14 untersuchten Methoden vor. Zusätzlich wurde die Methode von Mayer um eine Kombination von SMI/LMI ergänzt und auf Signifikanz getestet.

4.0. Ergebnisse

4.1. Vergleich der automatischen vs. Messung der SMI/LMI nach Mayer et al.

Im Folgenden werden die Blant-Altman-Diagramme für den Vergleich zwischen automatischer und manueller Messung dargestellt. Dabei werden sowohl die SMI/LMI-Werte im einzelnen verglichen, als auch die Summe beider Indices.



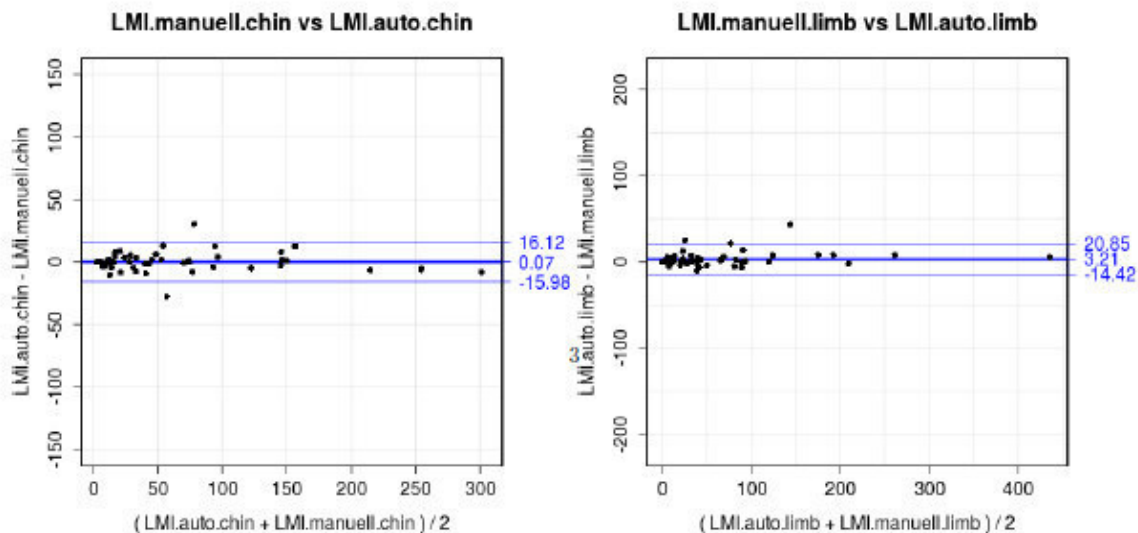


Abbildung 26 Blant-Altman-Diagramme für den Vergleich von automatischer mit manueller Analysemethode nach Mayer (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

Trotz der heterogenen Verteilung kann eine gewisse Ballung in der linken, mittleren Hälfte festgehalten werden. Die Streuung der Werte ist nicht von der Höhe der gemessenen Werte abhängig. Es sind zwar vereinzelte Ausreißer zu erkennen, aber die meisten Werte liegen innerhalb der Konfidenzintervalle. Die Verteilung der Ausreißer ist ebenfalls sehr heterogen. Die Abweichung beider Methoden liegt bei +/- 15 - +/- 37 Events pro Stunde. Zu beobachten ist, dass die Summe der Mittelwerte in den Darstellungen positiv ist. Dies bedeutet, dass die automatische Analyse im Schnitt mehr Ereignisse erkennt als die manuelle. Die Übereinstimmung beider Methoden ist sehr hoch, da die Mittelwerte um 0 liegen.

Bei den Messungen an den Extremitäten musste eine größere Skalierung gewählt werden, da die Werte im Vergleich zu den Kinnmessungen deutlich höher ausgefallen sind. Bei allen Kinnmessungen war die Höhe der Konfidenzintervalle niedriger als bei den Extremitätenmessungen.

Die Abweichung der jeweiligen Methoden lässt sich mit den Cut Off Werten in Beziehung setzen. Liegt der Cut Off Wert deutlich über dem Wert der Abweichung, ist nicht von einer Fehlklassifikation durch die unterschiedliche Bewertung der beiden Analysen auszugehen.

Method	Max(sens+spec)	Cutoff	Spec	Sens	Spec=1	Sens=1	CI(AUC,5%)	AUC	CI(AUC,5%)
<u>SMI.auto.chin</u>	1.78	47.53	0.88	0.90	135.72	18.62	0.84	0.93	1.00
<u>SMI.LMI.auto.chin</u>	1.74	95.57	0.94	0.80	197.55	29.30	0.84	0.92	1.00
<u>SMI.manuell.chin</u>	1.71	46.84	0.81	0.90	156.04	22.77	0.80	0.90	1.00
<u>L.M.manuell.chin</u>	1.70	0.02	0.76	0.93	0.05	0.01	0.80	0.89	0.99
<u>LMI.auto.chin</u>	1.64	45.60	0.94	0.70	65.15	11.61	0.80	0.89	0.98
<u>SMI.LMI.manuell.chin</u>	1.74	101.90	0.94	0.80	213.46	38.31	0.79	0.89	0.99
<u>LMI.manuell.chin</u>	1.70	49.52	1.00	0.70	49.52	10.41	0.78	0.88	0.97
<u>L.M.auto.chin</u>	1.51	0.02	0.65	0.87	0.05	-Inf	0.72	0.84	0.95
<u>Ferri.Atonie.Index.chin</u>	1.55	0.94	0.88	0.67	0.81	1.00	0.71	0.83	0.94
<u>L.M.manuell.limb</u>	1.55	0.04	0.81	0.73	0.25	-Inf	0.55	0.72	0.88
<u>Ferri.Atonie.Index.limb</u>	1.40	0.99	0.56	0.83	0.53	1.00	0.55	0.71	0.86
<u>LMI.manuell.limb</u>	1.45	38.17	0.75	0.70	198.90	-Inf	0.52	0.69	0.86
<u>LMI.auto.limb</u>	1.45	35.40	0.69	0.77	202.09	-Inf	0.52	0.69	0.85
<u>L.M.auto.limb</u>	1.41	0.05	0.88	0.53	0.39	-Inf	0.51	0.68	0.84
<u>SMI.LMI.auto.limb</u>	1.24	306.16	0.88	0.37	761.90	-Inf	0.43	0.60	0.77
<u>SMI.LMI.manuell.limb</u>	1.28	268.39	0.81	0.47	720.88	-Inf	0.42	0.59	0.77
<u>SMI.manuell.limb</u>	1.18	200.94	0.75	0.43	640.28	-Inf	0.39	0.57	0.74
<u>SMI.auto.limb</u>	1.15	193.67	0.69	0.47	629.09	-Inf	0.37	0.55	0.72

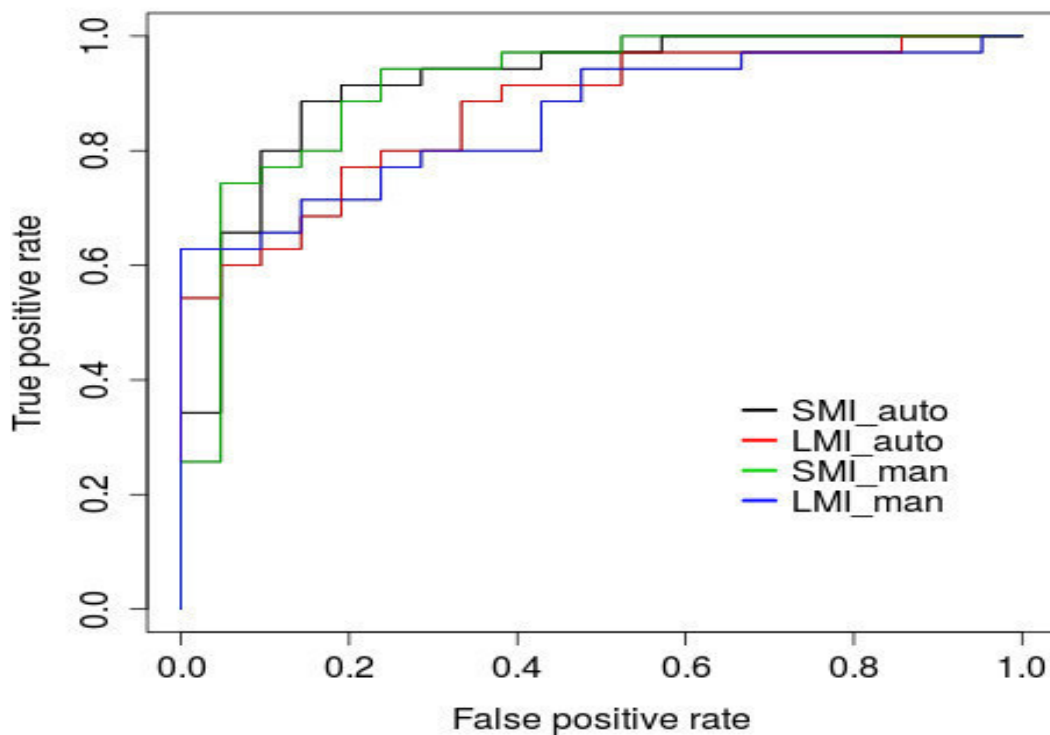
Legende: auto chin – automatische Analyse der EMG Aktivität des M. Mentalis, manuell chin – manuelle Analyse der EMG Aktivität des M. Mentalis, auto limb – automatische Analyse der EMG Aktivität des M. Tibialis anterior, manuell limb – manuelle Aktivität des M. Tibialis anterior,

Abbildung 26a tabellarische Zusammenfassung der ROC-Analysen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

Der Offset ist bei den Kinnmessungen relativ klein. Die Werte liegen bei den SMI auto / manuell mit **47,53/46,84** und bei den LMI auto/manuell mit **45,60/49,52** eng zusammen. Der Abstand zu den Werten der Konfidenzintervalle ist allerdings bei den Extremitätenmessungen deutlich größer. Die Cut Off Werte von SMI limb auto/manuell liegen bei **193,67/200,94** .

Um die Cut Off Werte richtig einordnen zu können, muss für jede einzelne Methode die Klassifikationsgüte berücksichtigt werden. Es gilt, nicht nur die einzelnen Methoden untereinander zu vergleichen, sondern auch ihre jeweilige Diskriminierungsfähigkeit zwischen gesunden und iRBD- Patienten in Bezug zu nehmen.

Mittels ROC-Analyse kann diese Fähigkeit quantifiziert werden und gibt eine bessere Bewertungsgrundlage für die einzelnen Methoden.



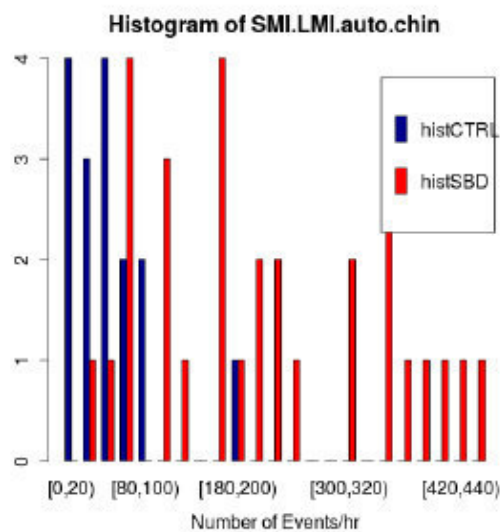
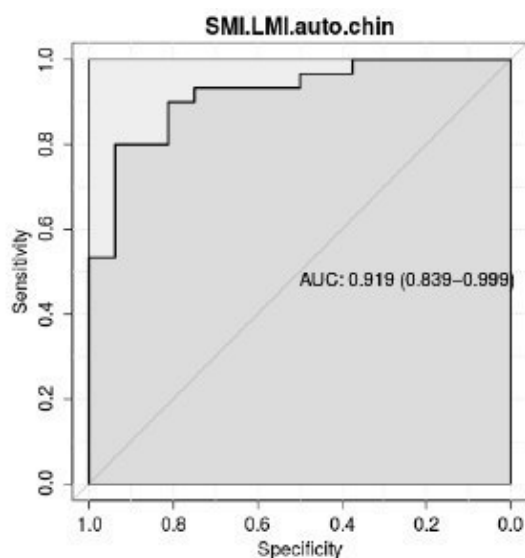
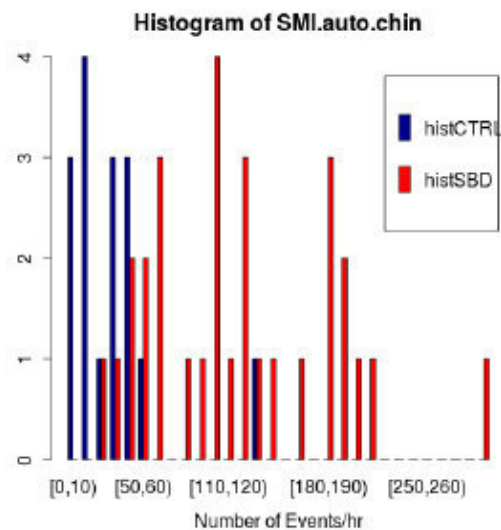
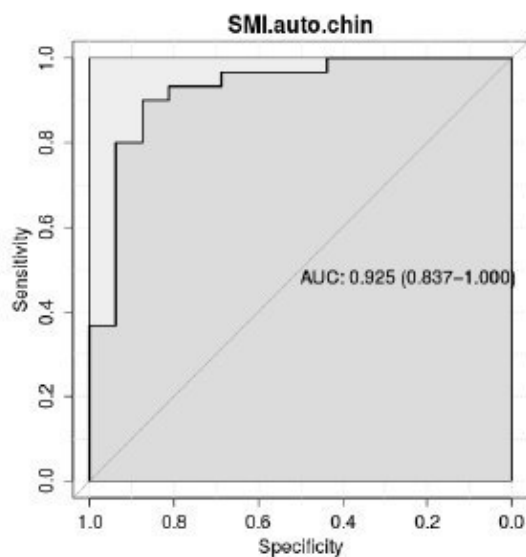
Klassifikator	AUC
SMI_auto	0.9170068
LMI_auto	0.8693878
SMI_man	0.9142857
LMI_man	0.8571429

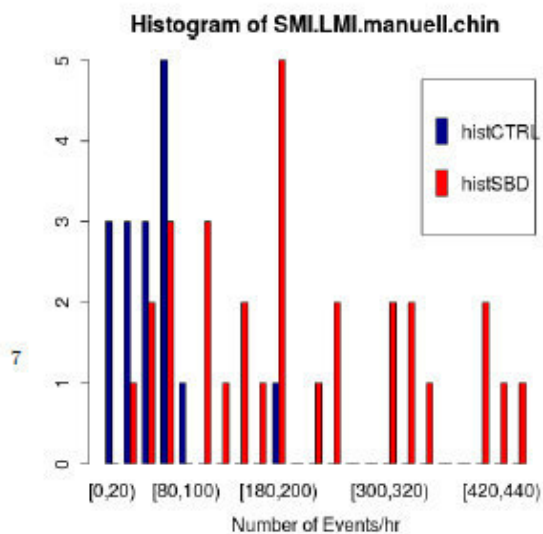
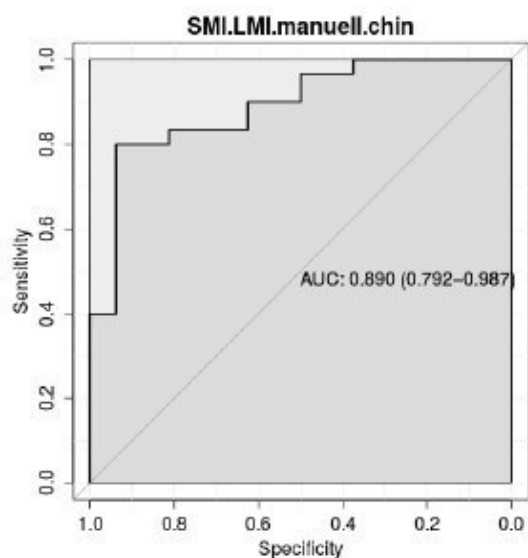
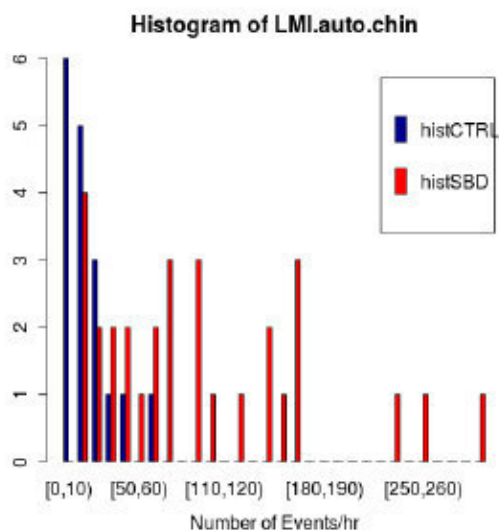
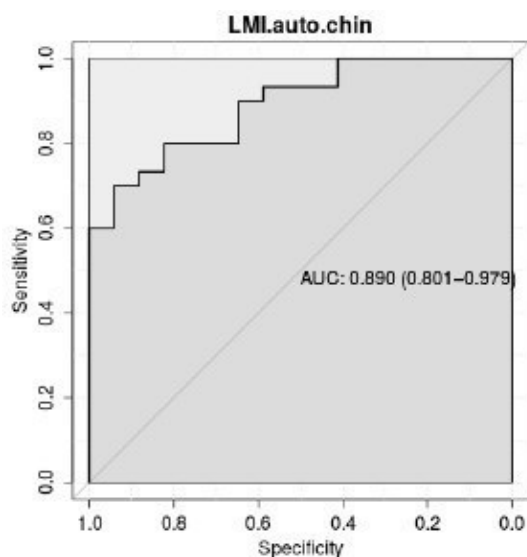
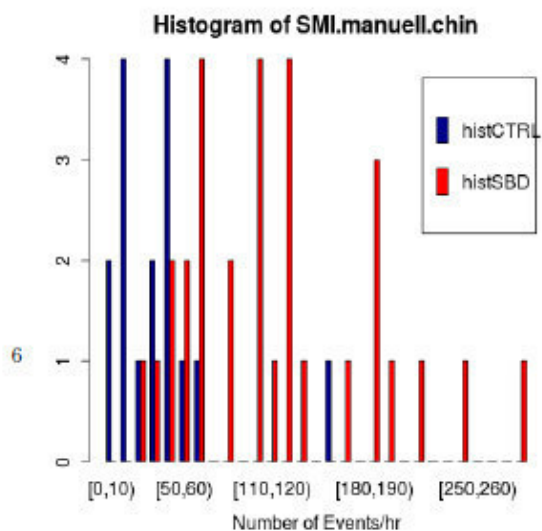
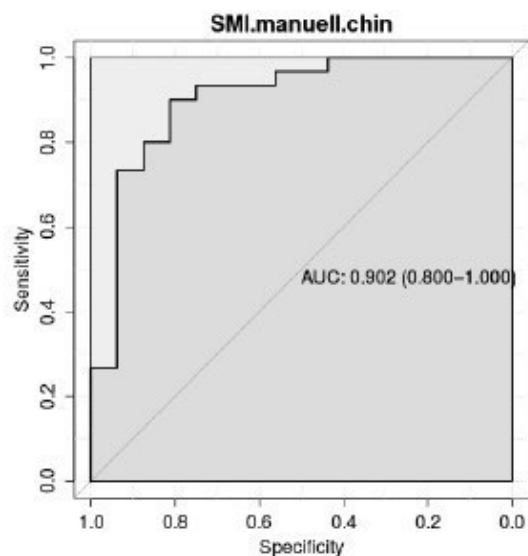
Abbildung 26b Darstellung der ROC-Analyse mit AUC-Werten für die automatische und manuelle Analyse nach Mayer (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

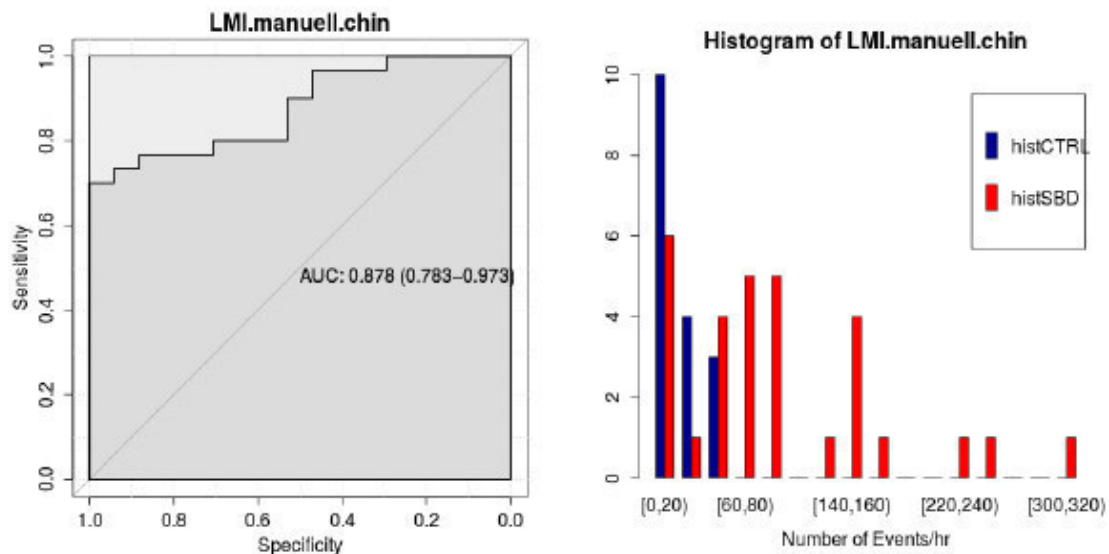
Die einzelnen Analysen, hier als Klassifikatoren überschrieben, erzielen alle AUC-Werte deutlich größer als 0,5 und sind somit weit entfernt von einer Zufallsmessung. Es zeigt sich, dass die automatische Erkennung bei beiden Indices bessere Trennschärfe liefert. Ebenso ist zu erkennen, dass bei beiden Methoden die SMI Werte höhere Diskriminierungseigenschaften erhält. Um weiter differenzieren zu können, erfolgt nun die Aufteilung der unterschiedlichen Ableitungen.

4.2. Darstellung der Klassifikationsgüte der einzelnen Methoden an den Kinnableitungen

Es folgen die ROC- Analysen der einzelnen Methode mit den dazugehörigen Säulendiagrammen. In der ROC- Kurve ist jeweils schon die dazugehörige AUC inklusive Konfidenzintervall mit angegeben. Wie bereits erwähnt, bietet eine Methode eine gute Diskriminierung, wenn sich die AUC- Werte in Richtung 1 verteilen. Die Darstellung erfolgt hier schon sortiert. Die Methoden mit der besten Diskriminierung werden voran gestellt und absteigend aufgelistet







Legende: auto chin – automatische Analyse der EMG Aktivität des M. Mentalis, manuell chin – manuelle Analyse der EMG Aktivität des M. Mentalis, auto limb – automatische Analyse der EMG Aktivität des M. Tibialis anterior, manuell limb – manuelle Aktivität des M. Tibialis anterior, Sensitivity – Sensitivität, Specificity – Spezifität, histCTRL – Histogramm der Kontrollen, histRBD – Histogramm der RBD Patienten

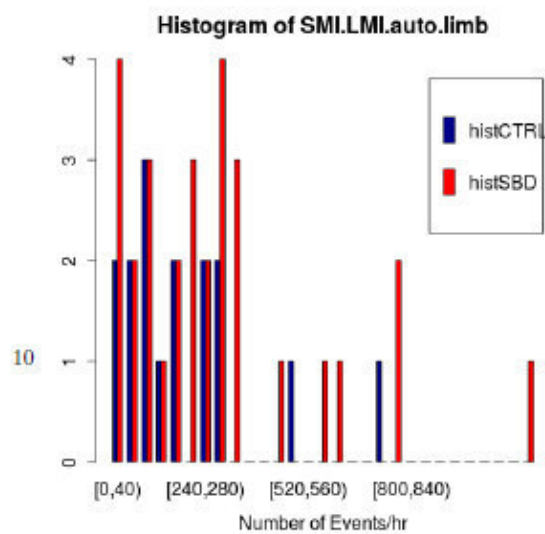
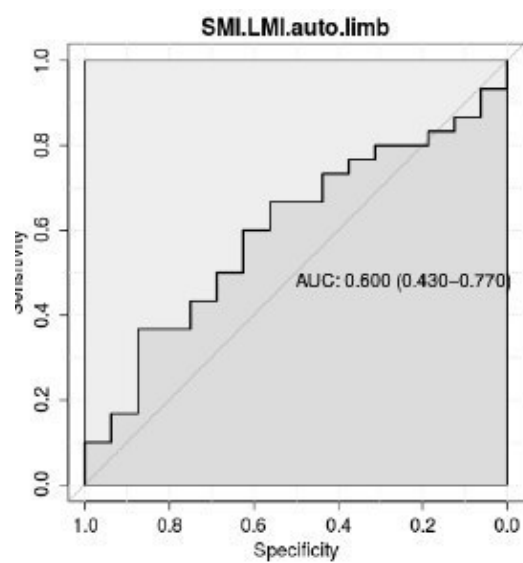
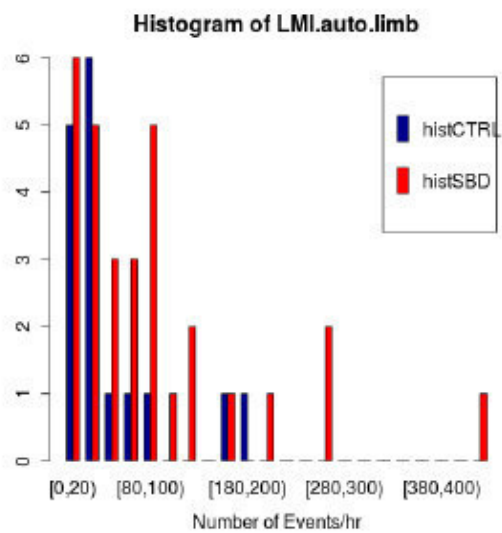
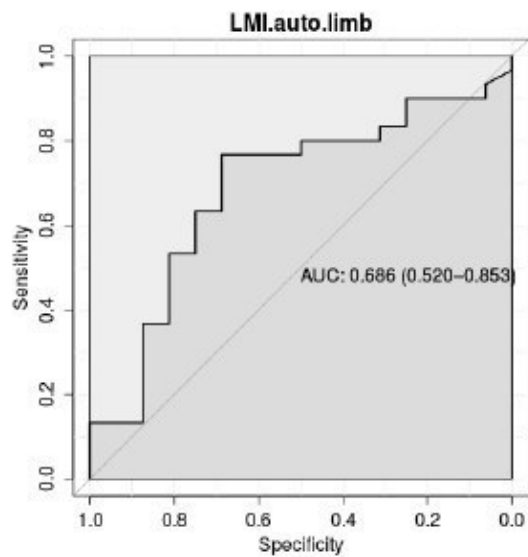
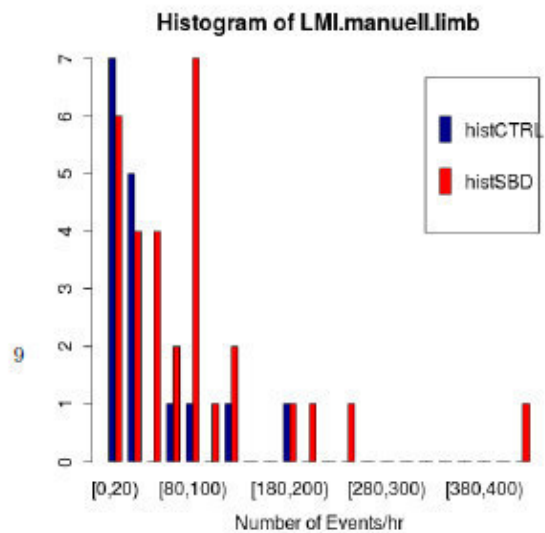
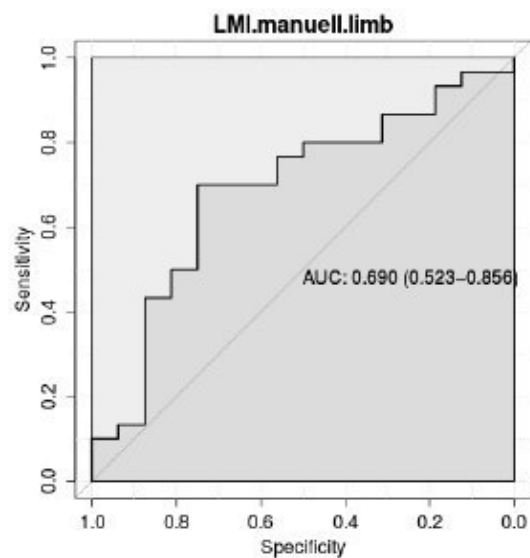
Abbildung 27 Darstellung der ROC-Analysen und Histogramme der einzelnen Methoden bei der Kinnmessung in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

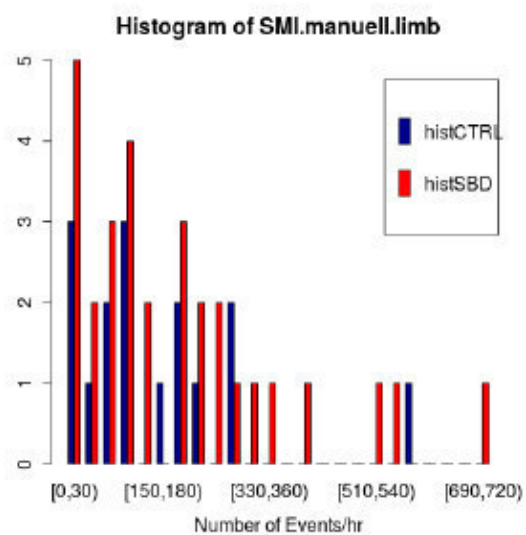
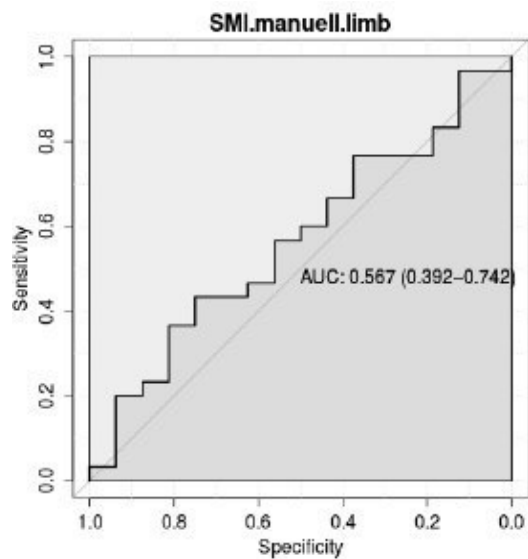
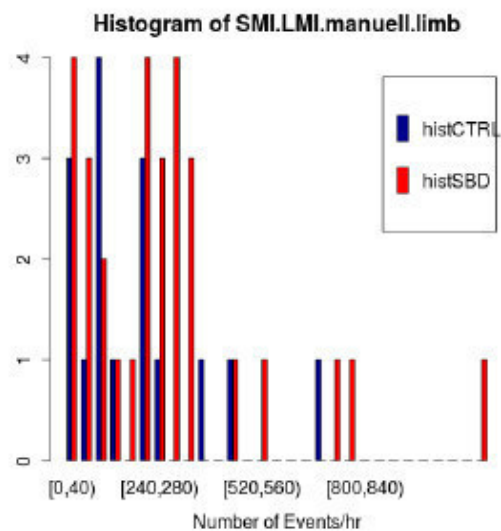
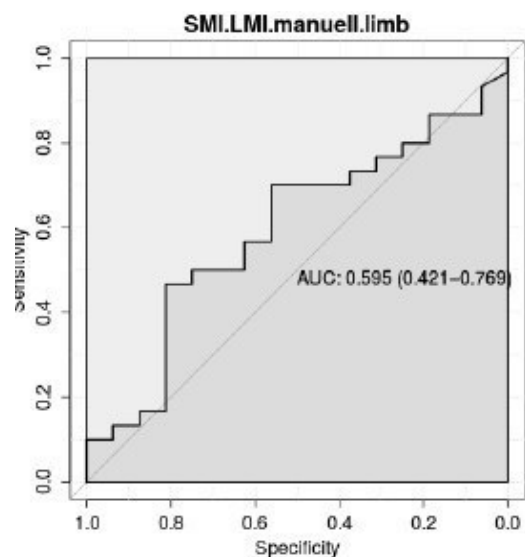
Die Verteilung der einzelnen Aufzeichnungen lässt sich an den Histogrammen erkennen. Bis auf eine einzelne Ausnahme haben die blau gekennzeichneten Kontrollen sehr geringe Indices. Die Werte der iRBD- Patienten ist sehr heterogen verteilt, zumeist aber deutlich größer als die der Kontrollen.

Alle einzelnen Methoden bieten sehr gute AUC- Werte. Die AUC- Werte sind bei SMI auto chin mit **0,925** bei einer **90%igen** Sensitivität und **88%igen** Spezifität am höchsten.

4.3. Darstellung der Klassifikationsgüte der einzelnen Methoden an den Extremitätenableitungen

Analog der oben gewählten Darstellung erfolgt nun die Vorstellung der Ergebnisse bei den Messungen an den Extremitäten. Auch hier steht am Anfang die Methode mit der besten Diskriminierung für die untersuchte Muskelgruppe.





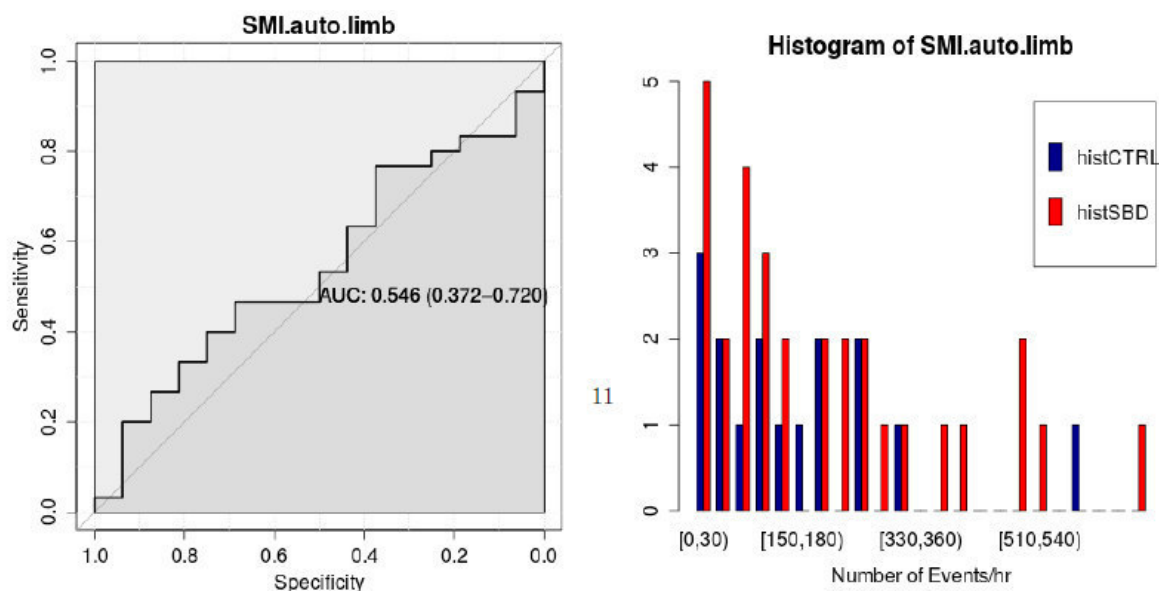


Abbildung 28 Darstellung der ROC-Analysen und Histogramme der einzelnen Methoden bei der Extremitätenmessung in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

Die Streuung der Werte ist hier deutlich größer; auch überschneiden sich die Werte von iRBD und Kontrollen. Auch musste hier die Skalierung aufgrund der viel höheren Werte angepasst werden. Bei mehreren Kontrollen sind hohe Werte zu verzeichnen. Auch die Anzahl der niedrigen Indices bei den iRBD- Patienten ist deutlich höher als noch bei den Ergebnissen am Kinn. Dies spiegelt sich auch in den AUC- Werten wider. Sie liegen zwar sämtlich über 0,5, aber sind alle niedriger als bei den Kinnmessungen. Die Messung LMI manuell limb erzielt mit einer AUC von **0,65** bei einer **70%igen** Sensitivität und **75%igen** Spezifität, die besten Ergebnisse.

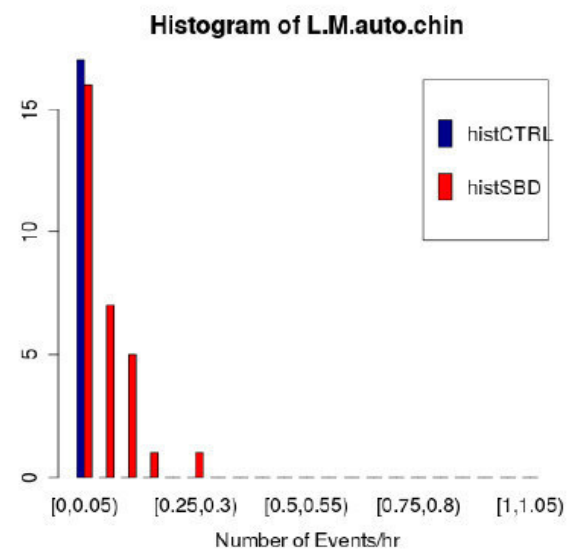
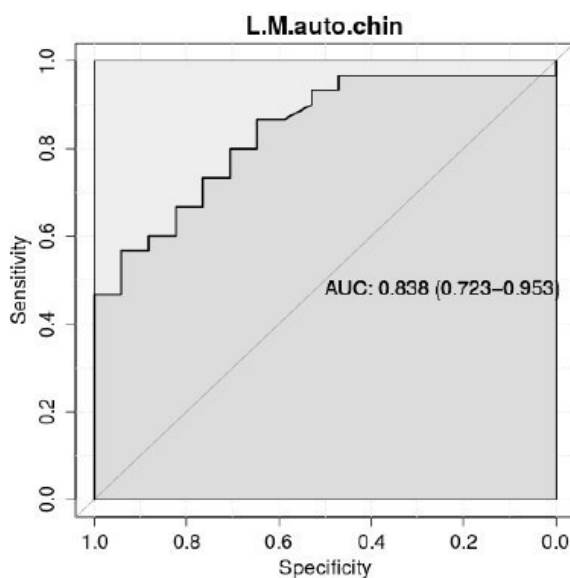
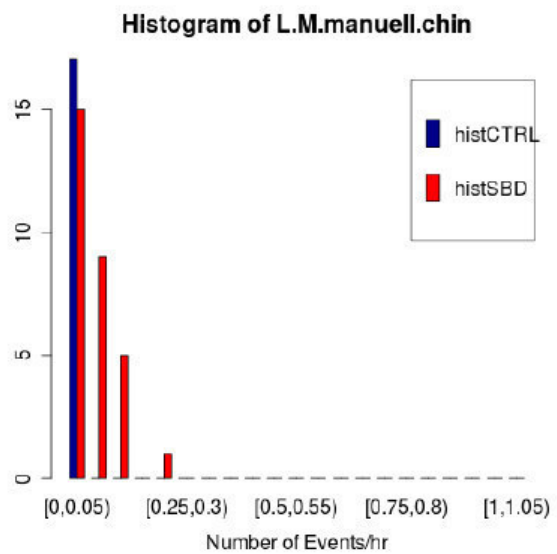
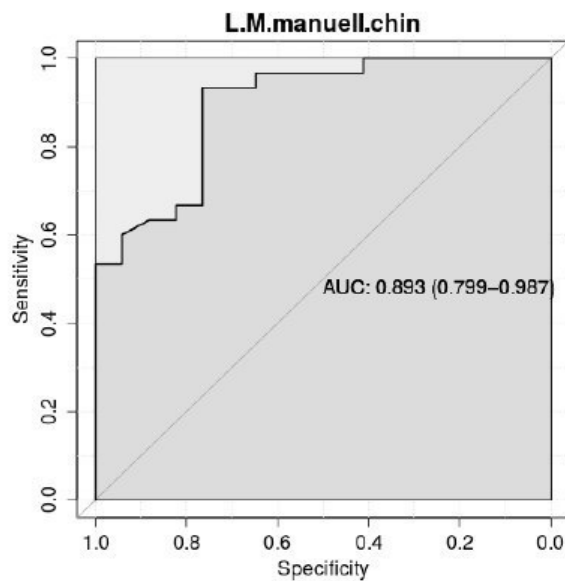
4.4. Vergleichende Darstellung der Ergebnisse anderer Auswertemethoden

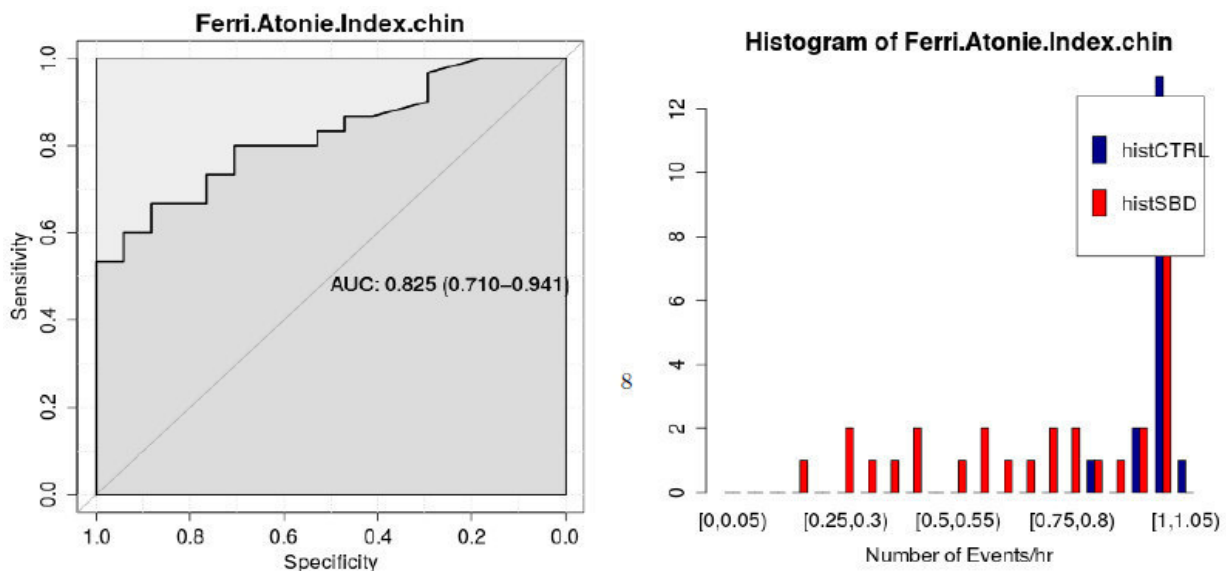
Die Methode von Lapierre & Montplaisir aus dem Jahre 1992 ist die älteste, vorgeschlagene Herangehensweise. Diese arbeitet mittels der Berechnung einer phasischen EMG-Dichte und wird in % angegeben. Der Ferri Atonie Index ist eine

quantitative, mathematische Analyseverfahren. Die Berechnungen können Werte zwischen 0 - 1 annehmen.

4.4.1. Ergebnisse von Ferri und Lapierre & Montplaisir bei den Kinnmessungen

Auch in dieser Auflistung folgt die Darstellung schon hierarchisch geordnet.





Legende: Ferri Atonie – Ferrie Atonie Index, L.M. - Analysemethode nach Lapiere & Montplaisir

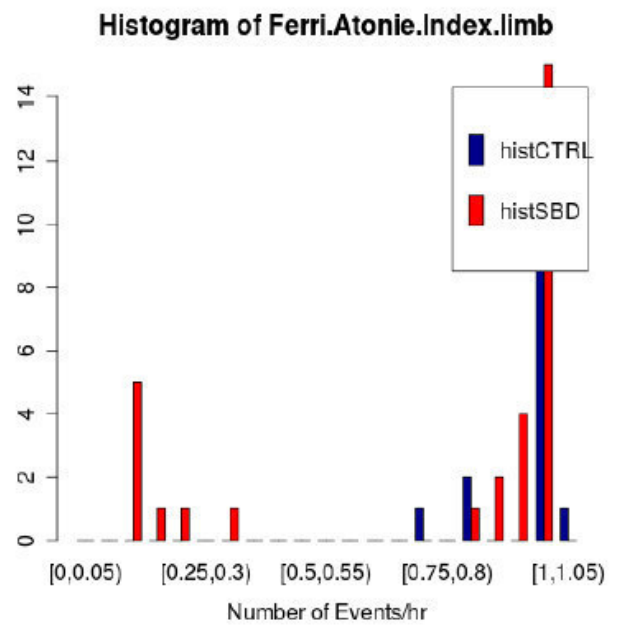
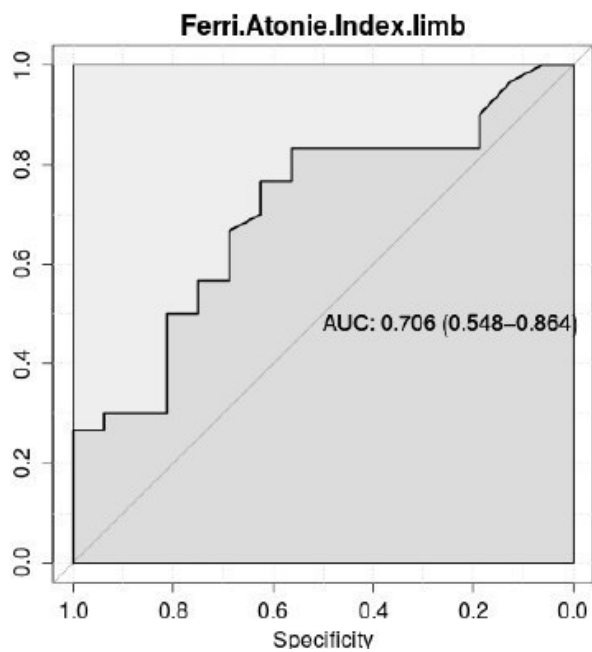
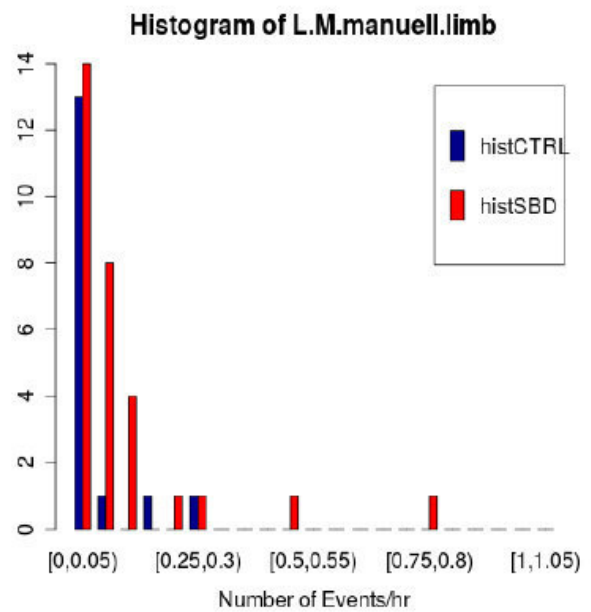
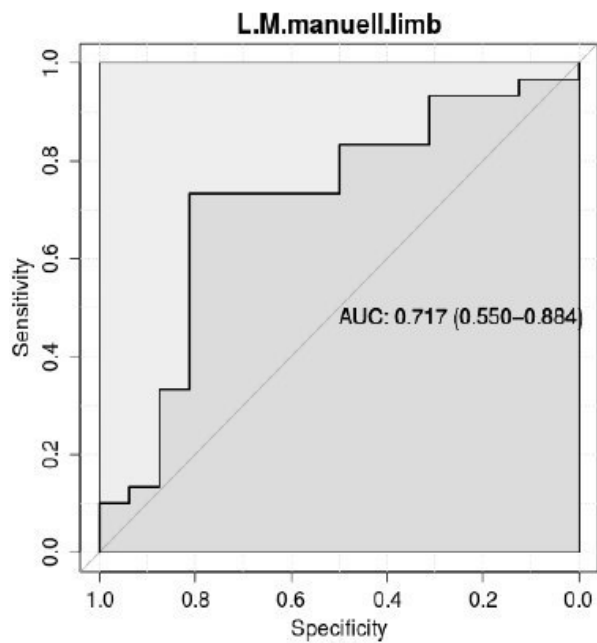
Abbildung 28a **Darstellung der ROC-Analysen und Histogramme der vergleichenden Methoden bei den Kinnmessungen in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)**

In den Histogrammen bei Lapiere & Montplaisir zeigen sich bei den Kontrollen durchweg niedrige Prozentwerte, während bei den iRBD- Patienten höhere Ergebnisse erzielt wurden. Die automatische und die manuelle Messung erreichten sehr gute AUC-Werte. Für die manuelle Messung mit einer AUC von **0,93** ergab sich eine **93%ige** Sensitivität und **76%ige** Spezifität.

Die meisten Kontrollen beim Ferri Atonie Index ergaben Werte um 1. Eine einzelne Messung wies Werte um 0,8 aus. Bei den iRBD- Patienten ist die Streuung deutlich größer. Bei einer AUC von **0,825** ergab sich eine **67%ige** Sensitivität und **88%ige** Spezifität.

4.4.2. **Ergebnisse von Ferri und Lapiere & Montplaisir bei den Extremitätenmessungen**

Im Folgenden sollen die Ergebnisse an den Extremitäten für die Methoden nach Lapiere & Montplaisir und Ferri vorgestellt werden. Auch hier erfolgte eine hierarchische Auflistung.



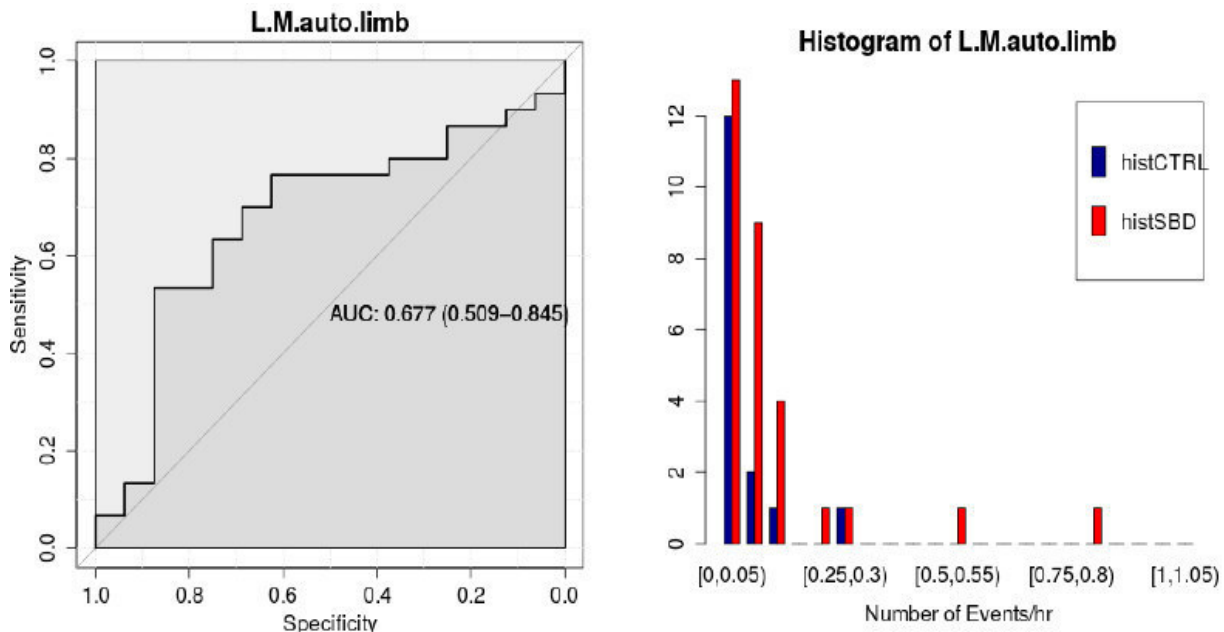


Abbildung 28b

Darstellung der ROC-Analysen und Histogramme der vergleichenden Methoden bei den Extremitätenmessungen in absteigender Reihenfolge der Diskriminierungsfähigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krefting)

Die Histogramme zeigen ein vermischtes Bild zwischen Kontrollen und iRBD- Patienten bei den Messungen von Lapierre & Montplaisir. Es gibt bei den iRBD- Patienten vereinzelt hohe Werte, ansonsten sind die Ergebnisse den der Kontrollen sehr nahe. Die Ergebnisse der Kontrollen sind ähnlich den Kinnmessungen sehr niedrig. Die manuelle Auswertung ergab die besten Ergebnisse mit einer AUC von **0,717**, einer **73%ige** Sensitivität und **81%ige** Spezifität.

Beim Ferri Atonie Index ist das Bild im Histogramm ähnlich. Es gibt vereinzelte Werte von iRBD- Patienten, die sehr niedrige Werte erzielen. Der Großteil mischt sich aber mit den Ergebnissen der Kontrollen. Während bei den Kontrollen Werte um die 0,8 vorhanden sind, ergaben sich viele Indices bei den iRBD- Patienten um 1. Der Atonie-Index erzielte eine AUC von **0,706** mit einer **83%ige** Sensitivität und **56%ige** Spezifität.

Es fällt eine Ähnlichkeit zu den Ergebnissen nach Mayer auf; auch hier erwiesen sich die Kinnmessungen den Extremitätenmessungen überlegen.

5.0. Diskussion

5.1. Diskussion der Studienmethode

Die automatische Analyse nach Mayer zur Quantifizierung von Muskelaktivität im REM-Schlaf war das primäre Objekt der vorliegenden Untersuchung. Da die gängige Praxis weiterhin die manuelle Auswertung und Analyse von PSGs ist und die automatischen Methoden noch nicht großflächig zum Einsatz kommen, sind manuelle Auswertungen als aktueller Goldstandard angefertigt worden.

Zur Validierung der Methode wurden bereits etablierte Verfahren wie der Ferri Atonie Index oder die phasische EMG- Dichte nach Lapierre & Montplaisir zum Vergleich herangezogen.

Die manuelle Methode nach Lapierre & Montplaisir aus dem Jahre 1992 ist bis heute in vielen Punkten die Grundlage für die Empfehlungen der ICSD. Bei den dabei betrachteten Patienten war die Diagnose der iRBD durch PSGs und eine ausführliche Anamnese gesichert worden. Da sich eine Validierung durch gute Trennschärfe zwischen Gesunden und Kranken auszeichnet, scheint die retrospektive Betrachtung für das vorliegende Vorhaben die geeignete Herangehensweise zu sein.

Wenn man ein neues Medikament auf dem Markt etablieren möchte, muss nachgewiesen sein, dass es gegenüber den zur Verfügung stehenden Medikamenten einen therapeutischen Vorteil bringt oder wenigstens diesem ebenbürtig ist. Bei diagnostischen Verfahren, wie sie hier untersucht wurden, besteht diese Etablierung darin, zu zeigen, dass die neue Methode einen Vorteil gegenüber der herkömmlichen bietet. Dies kann auf vielen Ebenen geschehen, sei es Praktikabilität, Kosten oder Verfügbarkeit, aber auch geringerer Fehleranfälligkeit und Zeitersparnis. Zuletzt ist für diesen Vergleich die Fähigkeit zur Diskriminierung von gesunden und kranken Menschen sehr wichtig. Dazu ist, wie in dieser Arbeit gesehen, die errechnete Sensitivität und Spezifität von großer Hilfe. Zusätzlich kann mit der ROC- Analyse ein Cut Off Wert zur Quantifizierung angegeben werden. Diese statistischen Analysen dienen der Aussage darüber, ob eine Methode als validiert erachtet werden kann oder nicht. Die gewählten statistischen Parameter sind demnach zweckdienlich für die hier untersuchte Problematik.

5.2. Diskussion des Datenkollektivs

Zur Beurteilung des Patientenkollektivs sind mehrere Punkte zu berücksichtigen:

1. Für den Vergleich zwischen Kontrollpersonen und iRBD- Patienten sind keine „age and sex matched“ Daten untersucht worden.
2. Die Aufzeichnungen stammen überwiegend aus dem Jahr 2004. Manche Aufzeichnungen hatten eine sehr schlechte Auflösung. Zwar war es für den automatischen Auswertalgorithmus möglich, nach den vorgegebenen Kriterien zu arbeiten, aber die schlechte Auflösung machte manches Mal eine sinnvolle visuelle Auswertung nicht möglich. Dies führte zu Streichungen innerhalb des Patientenkollektivs. Von den 37 RBD- Patienten musste bei 2 Auswertungen die Analyse des Bein- EMG herausgenommen werden. Bei den 25 Kontrollpersonen mussten 4 aufgrund von schlechter Qualität gestrichen werden. Bei weiteren 4 konnte das Bein- EMG nicht verwertet werden. Hierdurch kam es zur einer bedeutsamen Reduktion der Stichprobengröße, wodurch die Güte der statistischen Analyse minimiert wurde.

5.3. Diskussion des automatischen Algorithmus nach Mayer et al.

Die automatische Auswertung birgt eine Reihe von Vorteilen gegenüber der visuellen Methode. Konzeptuell ist die Automatik besser in der Lage Hintergrundaktivität und Amplitudenhöhe zu erfassen. Dadurch ist eine untersucherabhängige Variation ausgeschlossen und einheitliche Ergebnisse verfügbar. Es muss auch die personelle und zeitliche Ersparnis durch den Automatismus genannt werden, womit sich Arbeitsprozesse vereinfachen und verbessern lassen.

Zu diesem Zwecke wurde die hier untersuchte Analyse mittels **EDF Trace v0.63.PPPMI** im Schlaflabor Marburg von Dr. rer. nat. Karl Kesper durchgeführt. Obwohl innerhalb der beschriebenen Einzelschritte des Algorithmus systematische Fehler nicht ganz auszuschließen sind, stellt die automatische Analyse eine objektivere Auswertemethode im Vergleich zu langwieriger Handauswertung dar. Dennoch wird auch in Zukunft professionelles Personal notwendig sein. Die Automatik könnte eine hilfreiche Entlastung für das geschulte Personal darstellen, die aber weiterhin, z.B. für das Erkennen von

Artefakten, unbedingt benötigt werden.

Wie schon erwähnt, mussten einige Aufzeichnungen aufgrund von technischen Unzulänglichkeiten gestrichen werden. Die Gründe dafür sind unterschiedlich. Zum einen bestand bei manchen „Drop out's“ eine mangelhafte Konvertierung zwischen dem EDF-Trace und der PSGs- Software von Somnomedics und Sagura. Zum anderen zeigten sich Überlagerungsartefakte. Dies waren zumeist EKG-Artefakte. Prinzipiell ist es zwar möglich, aufgrund des unterschiedlichen Frequenzspektrums, die Signale dahingehend zu filtern, allerdings würde man damit auch die Anzahl an SMLs beeinflussen und keine validen Daten erhalten. Diese angesprochenen Problematiken sind grundsätzlich kein Fehler der EDF- Software, müssen aber für zukünftige Anwendungen berücksichtigt werden. Neuere Aufzeichnungen arbeiten mit einer besseren Auflösungsqualität, sodass künftig derlei Fehler vermieden werden können.

5.4. Diskussion der Ergebnisse

In der ICSD-2 von 2005 wird für RBD die anhaltende oder intermittierende, exzessive Erhöhung des submentalen EMG- Tonus oder die phasische Erhöhung von Muskelaktivität der submentalen und/oder unteren oder oberen Extremität als Diagnosekriterium benannt (The international classification of sleep disorders 2005).

Im Detail wird von tonischer Aktivität gesprochen, wenn 50% des untersuchten REM-Schlafes eine submentale EMG-Aktivität mit höherer Amplitude als im vorherigen Non REM- Schlaf aufweist. Als phasische EMG-Aktivität wird 4fache Amplitudenerhöhung im Vergleich zur Background-Aktivität verstanden.(das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen 2007).

Diese Empfehlungen gehen zum größten Teil auf die Arbeit mit Lapierre & Montplaisir aus dem Jahre 1992 zurück. Die damals, als eine der ersten Quantifizierungen, vorgeschlagene Methode wurde an 5 Patienten und 5 Kontrollen untersucht (Lapierre und Montplaisir 1992).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Datensätze manuell nach diesen Kriterien ausgewertet. Bei der Messung am submentalen EMG konnte bei einem Cut Off von **2%** mit **93%iger Sensitivität** und **76%iger Spezifität** ein gutes Ergebnis nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse konnte Consens et al. in einer 2005 veröffentlichten Studie nachweisen. Bei 17 Risikopatienten für RBD und 6 Kontrollen konnte eine Trennschärfe von **89% Sensitivität** und **57% Spezifität** bei einem Cut Off von **10%** erzielt werden (Consens et al. 2005).

Die Empfehlungen der ICSD-2 haben in der Vergangenheit zu diversen Diskussionen geführt. Der Mangel an einem verbindlichen Cut Off Wert sowie fehlende Klarheit über die zu untersuchenden Muskeln beziehungsweise Kombination der Muskeln sind deswegen weiterhin Untersuchungsschwerpunkt gewesen (Frauscher et al. 2012).

Ob die Unterteilung in phasische und tonische Muskelaktivität heute noch zeitgemäß ist, wird von vielen Autoren bezweifelt. Sowohl in der oben erwähnten Consens Studie, als auch in der Arbeit von Ferri und Frauscher, wurde auf die Unterteilung verzichtet (Consens et al. 2005; Ferri et al. 2008; Frauscher et al. 2012). Stattdessen wurde die tonische und phasische EMG-Aktivität zusammengefasst und damit vereinfacht. Es zeigte sich eine ebenbürtige und mitunter bessere Diskriminierung von Kranken und Gesunden.

Darüber hinaus sind noch andere Klassifikationsmodelle für die Detektion von Muskelaktivität im REM-Schlaf vorgeschlagen worden:

Von Bliwise wurde beispielsweise 2006 die PEM (phasic eletromyographic metric) vorgeschlagen. Dabei wurde bei Kontrollpersonen und Patienten mit Parkinson an 5 unterschiedlichen Muskeln ein visuelles Scoring durchgeführt. PEM ist bei kurzer Aktivierung von 100msec gewertet worden. Es zeigte sich, dass PEM anteilig auch bei gesunden Kontrollen vorkommt. 5% von 2,5 Sekunden-Intervallen sind mit PEM gewertet worden. Entscheidender war aber die signifikante Erhöhung der PEM bei Patienten mit Parkinson (Bliwise et al. 2006).

Die hier untersuchte Methode nach Mayer et al. bezieht sich auf eine Einteilung, die einst von Eisensehr et al. für die Bewertung von periodischen Beinbewegungen vorgeschlagen wurde (Eisensehr et al. 2003).

Im Jahre 2008 wurde die Methode nach Mayer et al. erstmals vorgestellt. Damals wurden

48 Patienten und 25 Kontrollen untersucht. Bei einem Teil der Patienten war vorher

Narkolepsie mit RBD diagnostiziert worden, der andere Teil war ein Kollektiv aus IRBD-Patienten. Die angewendete Methode unterscheidet sich grundsätzlich von den bisherigen. Muskelaktivität wurde eingeteilt in kurze ($<0,5\text{sec}$) und lange ($>0,5\text{sec}$) Einheiten bei einer geforderten doppelten Amplitudenerhöhung. Es zeigte sich für beide Indices eine signifikante Fähigkeit zur Unterscheidung von gesunden und kranken Patienten. Außerdem war die Korrelation zwischen Alter und Frequenz der LMI bei iRBD-Patienten am höchsten (Mayer et al. 2008).

Ebenfalls eine Neuerung in der von Mayer et al. vorgeschlagenen Herangehensweise war die Auswertung mit einem automatischen Algorithmus, der von Dr. rer. nat. Karl Kesper vom Schlaflabor der Universität Marburg entwickelt wurde. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Übereinstimmung der Markierungen der automatischen gegen eine manuelle Auswertung funktioniert.

Mit Hilfe der Blant- Altman- Diagramme konnte nachgewiesen werden, dass die Übereinstimmung sehr hoch ist; das gilt für beide Indices. Das lässt sich dadurch belegen, dass die Mittelwerte beider Messungen in der Differenz nahe **0** liegen. Die Mittelwerte sind positiv, was bedeutet, dass die automatische Methode mehr Events erkennt als die manuelle. Da dies bei beiden Indices der Fall ist, kann eine mögliche unterschiedliche Wertung innerhalb der beiden Methoden als SMI oder LMI vernachlässigt werden. Da die quantitative Differenz innerhalb der beiden Methoden geringer ausfällt als die berechneten Cut Off Werte der jeweiligen Indices, ist eine Fehlklassifikation im Vergleich eher unwahrscheinlich.

Für die beste Performance, der SMI Messung am submentalen EMG, heißt dies exemplarisch:

Die Differenz zwischen den beiden Methoden liegt bei **+/- 15 /h REM** . Der Cut Off liegt manuell bei **46,8** und automatisch bei **47,5**. Die Differenz liegt weit genug von den Cut Off Werten entfernt und die einzelnen Cut Off Werte liegen dicht beieinander.

Die Etablierung automatischer Analysemethoden ist in den letzten Jahren stetig vorangetrieben worden. Dies scheint unter mehreren Gesichtspunkten folgerichtig. Die manuelle Auswertung ist eine zeitintensive, kostspielige und fehleranfällige.

Frauscher et al. haben dies in ihrer Studie von 2012 gut illustriert. Bei 60 Patienten haben sie pro Muskel **74.066** 3sec Epochen ausgewertet. Bei den 11 untersuchten Muskeln ergab dies insgesamt **814.726** 3sec Epochen (Frauscher et al. 2012). Wenn man die Untersuchervariabilität mit hinzunimmt, ergibt sich für die valide manuelle Auswertung ein immenser Aufwand.

In dem Konsensus-Schreiben der internationalen RBD Study Group von 2013 wurde auf weitere Probleme hingewiesen, die zukünftig mit den technischen Möglichkeiten der automatischen Auswertung vermieden werden können.

Eine Frage beschäftigt sich mit der besten Ansetzung der Amplitudenhöhe, die überschritten sein muss, um ein Ereignis zu werten. Im AASM ist die 4fache Erhöhung anberaumt (das AASM-Manual zum Scoring 2007). In der untersuchten Methode von Mayer et al. aber auch bei Frauscher wird mit der 2fachen Erhöhung gearbeitet (Mayer et al. 2008; Frauscher et al. 2012).

Die subjektive Beurteilung der Amplitudenhöhe stellt eine große Unsicherheit dar, die mit automatischen Analyseverfahren elegant vermieden werden kann (Schenck et al. 2013a). Neben dem hier untersuchten automatischen Algorithmus nach Mayer et al. sollen weitere automatische Analysemethoden hier kurz vorgestellt werden.

Der Ferri Atonie Index wurde 2008 erstmals vorgestellt. Es wurden 21 iRBD- Patienten, 10 MSA- Patienten und 34 Kontrollpersonen untersucht. Die Amplituden aus dem Kinn- EMG wurden analysiert und danach mathematisch der Atonie-Index bestimmt. Bei möglichen Werten von 0 - 1 stellte sich heraus, dass die Kontrollpersonen einen Index nahe 1 erzielten und sich damit signifikant von IRBD- und MSA- Patienten unterschieden. 2/3 der iRBD- Patienten erzielten einen Index von $<0,7$ und alle MSA- Patienten Werte $<0,5$. In dem durchgeführten Vergleich mit der Methode von Lapierre & Montplaisir konnte eine signifikante Korrelation für die Trennschärfe erzielt werden (Ferri et al. 2008).

2010 wurde der Index nochmal modifiziert und eine Grundlinienkorrektur zur Beseitigung von Arousal- Artefakten hinzugefügt (Ferri et al. 2010). Die veränderten Cut Off Werte ergaben für MSA- Patienten **AI $<0,8$** , die der IRBD-Patienten zeigten Werte **$<0,9$** . Für MSA wurde dieser Cut Off mit 100% Sensitivität bestätigt und für IRBD **74%ige** Sensitivität und **91%ige** Spezifität bei einem **AI $<0,9$** erzielt (Ferri et al. 2010).

Die in dieser Arbeit erzielten Als wurden mit der verbesserten Version der Methode berechnet und zeigten für das Kinn- EMG ähnliche Werte. Bei einem berechneten Cut Off von **0,94** ergab sich eine **67%ige** Sensitivität und **88%ige** Spezifität.

Die kombinierte automatische Auswertung der SMI+LMI Werte am Kinn- EMG erzielte sogar bessere Werte. Bei einem Cut Off von **95,57** konnte eine **94%ige** Spezifität und **80%ige** Sensitivität erreicht werden.

Eine retrospektiv durchgeführte Validierung eines neuen automatischen Algorithmus wurde 2007 von Burns et al. vorgestellt. Es wurden 15 Patienten, davon 9 mit möglichem RBD, und 6 Kontrollen untersucht. In 3sec Epochen wurde computergestützt die Varianz des Kinn- EMG berechnet. Die Varianz von Non REM- Schlaf und REM- Schlaf wurde verglichen und aus dem Unterschied eine Trennlinie berechnet. Demnach wurde alles über der Trennlinie als Stream (supra threshold REM EMG activity metric) bezeichnet und als Prozentwert ausgegeben. Eine gute Trennschärfe mit **71%iger** Sensitivität und **100%iger** Spezifität konnte bei **15%ige** Varianz erzielt werden (Burns et al. 2007).

Als letztes automatisches Verfahren soll die Outlier-Methode von Kempfner et al. aus dem Jahre 2013 besprochen werden. Diese wurde an 48 Patienten getestet. Das Verfahren arbeitet vollautomatisch, was bedeutet, dass sie über die EEG und EOG- Ableitungen die einzelnen Schlafphasen registriert. Demnach ist kein Hypnogramm notwendig. Für die Berechnung der EMG- Aktivität im REM- Schlaf wurden die „Ausreißer“ näher betrachtet. Diese wurden von der Automatik quantifiziert und konnten mit einer Sensitivität von **92%** und einer Spezifität von **89%** zwischen gesunden und RBD- Patienten trennen (Kempfner 2014).

Die hier aufgeführten Beispiele sollen illustrieren, dass automatische Analyseverfahren ähnlich gute Ergebnisse erzielen, wie die Methoden nach Lapierre & Montplaisir im manuellen Verfahren. Darüber hinaus sind die Universalität und Praktikabilität der automatischen Verfahren eindeutige Indizien zur Verbesserung der Diagnostik. Auch im Hinblick auf eventuelle Entwicklungen zu einer neuroprotektiven Therapie wird es notwendig sein, größere Kollektive zu begutachten, was mit der Automatik sicherlich einfacher möglich sein wird.

Ziel dieser Studie war es, den automatischen Algorithmus nach der Herangehensweise von Mayer et al. zu validieren. Aufgrund der vergleichbar guten Ergebnisse von manueller und automatischer Analyse sowie zu den etablierten Verfahren zeigt sich, dass die Methode nach Mayer eine vielversprechende und sinnvolle Möglichkeit ist, RBD-Patienten zu erkennen und von gesunden unterscheiden zu können.

Die bisherigen Verfahren beziehen ihre Ergebnisse größtenteils aus den Untersuchungen des Kinn- EMGs. Die Aufzeichnungen am Kinn- EMG haben in der Vergangenheit sehr sensitive Ergebnisse erbracht. Für das Kinn- EMG spricht nicht nur die doppelte Zahl an aufzeichnenden Elektroden, was die Störanfälligkeit reduziert, sondern vor allem, dass die Mentalis Muskulatur im REM- Schlaf nur aktiv ist, wenn RBD oder RWA ohne klinische Zeichen für RBD vorliegen.

Allerdings entspricht die Klinik von RBD komplexen Körperbewegungen, die bei alleiniger Aufzeichnung der Kinnmuskulatur verloren gehen würden. Darüber hinaus sind Artefakte wie Schnarchen oder Bruxismus nicht selten zu finden (Schenck et al. 2013a).

In der Studie von Frauscher et al. wurde untersucht, ob Kombinationen von Muskelgruppen RBD differenzierter abbilden als die alleinige Aufzeichnung der Kinnmuskulatur (Frauscher et al. 2012). Die SINBAR (Study Group Innsbruck Barcelona) hat insgesamt 11 Muskeln untersucht. Im Unterschied zu der Scoring Anleitung im ASSM wurde nur die doppelte Amplitudenhöhe veranschlagt, in 2sec statt in 3sec Fenstern gescort und die tonische und phasische EMG- Aktivität nicht nur getrennt, sondern auch als „any“ (tonisch + phasisch) zusammengebracht.

Zum einen konnte gezeigt werden, dass für das Kinn- EMG die Aufteilung in phasisch (AUC 0,981) und tonisch (AUC 0,936) nicht notwendig ist, dass die Zusammenfassung als „any“ (AUC 0,99) bessere Werte erbrachte und für die klinische Praxis einfacher zu handhaben ist. Es wurde als SINBAR- Montage der M. Mentalis, FDS und EDB als Kombination mit der besten Diskriminierung herausgegeben. Die Gruppe empfiehlt nur die Verwendung des M. Mentalis („any“) und die phasische EMG- Aktivität des linken und rechten FDS mit einem Cut Off von **32%** (AUC 0,998) herausgegeben (Frauscher et al. 2012).

Diese Werte wurden im Hinblick auf 100% Spezifität errechnet. Dies gilt es bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, da dadurch eine bestimmte Anzahl an falsch positiven Ergebnissen in Kauf genommen wird. Obwohl die SINBAR- Montage eine 3er-Kombination aus Muskeln vorsieht, fehlt in den Empfehlungen die Ableitung an den unteren Extremitäten. Von den Autoren wird kein zusätzlicher Nutzen in der Trennschärfe angegeben. Die Ableitung an der unteren Extremität stützt sich viel eher in der Detektion von PLMS.

Diese Erkenntnis deckt sich sehr gut mit den hier vorliegenden Ergebnissen. Es zeigte sich eine starke Differenz in den Messungen von Kinn und unterer Extremität. Die Messungen der LMI limb brachten dabei noch die besten Ergebnisse. Mit einer Sensitivität von **77%** und Spezifität von **69%** waren diese aber deutlich schlechter als die Messung am Kinn. Ebenso brachte die Kombination von Kinn- und Bein-Messungen keine bessere Trennschärfe, was die Beobachtungen von Frauscher et al. bestätigt. Trotz dieser Ergebnisse wurde in der ISCD-3 weiterhin an den Messungen am Bein festgehalten.

Ein möglicher Grund für die Diskrepanz lässt sich in der Neurophysiologie finden. In anatomischen Untersuchungen an Ratten hat die Gruppe um Gervasoni eine spannende Entdeckung gemacht. Die Studien legen nahe, dass sich innerhalb der bekannten Regionen im Hirnstamm, wo die zentrale Steuerung der Atonie im REM- Schlaf geregelt wird, sich einzelne Untergruppen differenzieren lassen. Demnach gibt es eine separate Region, die über gabaerge oder glycinerge REM On- Zellen eine Hyperpolarisation der fazialen Muskelzellen bewirkt. Die spinalen Motoneurone, die letztlich auch die periphere Muskulatur beeinflusst, wird über andere Regionen gesteuert (Sirieix et al. 2012).

Ob dies eine entscheidende Rolle für die Differenz der verschiedenen Studienergebnisse ist, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

6.0. Ausblick

In der vorgelegten Studie konnte aufgezeigt werden, dass der von Mayer et al. vorgeschlagene, automatische Auswertealgorithmus gute Ergebnisse in der Diskriminierung von RBD -Patienten und Gesunden erzielt. Im Vergleich zu heute üblichen manuellen Handauswertungen erbrachte der Algorithmus eine bessere Trennschärfe. Besonders die geringe Fehleranfälligkeit, die Effizienz und die genauere Erkennung von Länge und Amplitude der Muskelaktivität sprechen für eine Verbesserung der Diagnostik von RBD in der Praxis. Im Vergleich zu bereits etablierten Analysemethoden erzielte der automatische Algorithmus ähnlich gute bis bessere Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität.

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass es sich bei der automatischen Erkennung nach Mayer um eine sinnvolle, nützliche und sichere diagnostische Methode zur Erkennung von RBD- Patienten handelt.

Die besten Ergebnisse ergaben sich bei der automatischen Erkennung der SMI an den Kinnableitungen. Ebenso zeigte der LMI und die Kombination beider Indices am Kinn gute Trennschärfe. Welche dieser 3 potenziellen Indices am besten verwendet werden soll, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Eine weitere Erkenntnis ist die schlechte Diskriminierung des M. tibialis anterior, welche auch schon in anderen Studien aufgezeigt wurde (Frauscher et al. 2012). Obwohl die Aufzeichnungen an den unteren Extremitäten aufgrund der Registrierung von PLMS zu den Standardableitungen in der PSG gehört, muss in der Zukunft weiter kritisch untersucht werden, ob für die diagnostische Sicherheit von RBD die Beinableitungen sinnvoll sind.

In dieser Studie wurden keine Ableitungen der oberen Extremität untersucht. Es erscheint sinnvoll, den automatischen Auswertealgorithmus auch an diesen Ableitungen zu testen und zu eruieren, ob sich dadurch eine bessere Diskriminierung ergibt.

Die errechneten Cut Off Werte sollten in größeren Studienkollektiven weiter untersucht und verglichen werden. Die Verbesserung der automatischen Analysesoftware bezüglich

Verzerrung durch Auflösungsqualität und Artefakte machen die Untersuchung an größeren Populationen ebenso notwendig.

Durch die Assoziation von RBD mit neurodegenerativen Erkrankungen, besonders der alpha- Synukleinopathien, erscheint eine Entwicklung zukünftiger neuroprotektiver Therapien und eine rechtzeitige und sichere Diagnosestellung äußerst wichtig. Der automatische Auswertealgorithmus nach Mayer kann dazu einen wichtigen Beitrag leisten.

7.0. Zusammenfassung

Der Schlaf gehört zu den faszinierendsten Facetten menschlichen Lebens. In den 1950er Jahren beobachteten Wissenschaftler erstmals schnelle, pendelnde Augenbewegungen im Schlaf. Beim Erwecken der Probanden wurde von lebhaften Träumen berichtet. Diese Phasen sind uns heute als REM- Schlafphasen bekannt.

Mittlerweile hat sich die Schlafmedizin stetig weiterentwickelt. Heute sind über 70 Schlafstörungen bekannt und beschrieben worden (The international classification of sleep 2014). Die RBD stellt dabei nur einen kleinen Ausschnitt des Spektrums dar und wurde erstmals 1986 von Schenck beschrieben. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein komplexes Ausagieren von Träumen. Da die Träume meist einen aggressiven oder beängstigenden Inhalt haben, werden Phänomene wie Treten, Umsichschlagen, aber auch Schreien, Weinen und Reden beschrieben. Ein weiteres Merkmal ist der Verlust der normalerweise vorherrschenden Muskelatonie während des REM- Schlafes. Dadurch sind Verletzungen wie Stürze aus dem Bett oder Schlagen des Bettpartners, aber auch Schlafunterbrechungen häufige Symptome.

RBD ist eine Erkrankung, die vermehrt die männliche Bevölkerung im Alter von 40-70 Jahren betrifft. Darüber hinaus existieren zur Zeit keine validen Daten zu Demographie und Epidemiologie.

Es wird zwischen einer primären bzw. idiopathischen und einer sekundären Form von RBD unterschieden. Während sich bei der idiopathischen Form keine zu Grunde liegende Ursache findet, besteht bei der sekundären Form eine Assoziation mit Medikamenten oder neurologischen Erkrankungen.

RBD ist eine gut zu behandelnde Erkrankung. Neben dem Vermeiden von auslösenden Medikamenten ist Clonazepam heute das Mittel der Wahl. Als weitere Möglichkeit ist Melatonin in Kombination mit Clonazepam oder einzeln als Ersatz bei Kontraindikation für Clonazepam einsetzbar.

Großes Interesse wurde RBD zu Teil, als Schenck et al. 1996 erstmals den Zusammenhang mit der späteren Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder MSA beschrieb (Schenck und Mahowald 1996). Heute wird RBD als Prädiktor für die spätere Entwicklung von alpha-Synukleinopathien angesehen und nährt die Hoffnung zur Erarbeitung einer neuroprotektiven Therapie.

Dafür ist eine sichere und valide Diagnostik von RBD notwendig. Neben einer gründlichen Eigen- und Fremdanamnese ist die mehrtägige vPSG heute der diagnostische Goldstandard. Die Erkennung und Bewertung der Muskelaktivität im REM- Schlaf stellt dabei ein noch nicht gelöstes Problem dar. In den Empfehlungen der ICSD-2 wird lediglich von „exzessiver Muskelaktivität“ gesprochen (The international classification of sleep 2014). Dabei gibt es weder eine einheitliche Definition, wann von dieser „exzessiven Muskelaktivität“ gesprochen werden kann, noch existieren verbindliche Cut Off Werte zur Trennung zwischen Gesunden und Kranken. Die Auswertung der PSG wird heute zeitintensiv manuell durchgeführt. Die ersichtliche Fehleranfälligkeit der subjektiven Bewertung hat zur Entwicklung von automatischen Auswertemethoden geführt. In den letzten Jahren wurden mehrere automatische Analysemethoden vorgeschlagen (Ferri 2010 ; Burns et al. 2007; Kempfner et al. 2014).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die automatische Analyse nach Mayer untersucht (Mayer et al. 2008). Dabei wird die Muskelaktivität in kurze (SMI, >0,5sec) und lange (LMI <0,5sec) Aktivierungen eingeteilt, wenn die Muskelaktivität die doppelte Amplitudenhöhe der Hintergrundaktivität überschreitet. Zur Validierung dieser Methode wurden manuelle Auswertungen nach denselben Kriterien angefertigt und verglichen. Darüber hinaus wurde ein Vergleich mit bereits etablierten Methoden angestellt. Dafür wurde bei 36 RBD- Patienten und 25 Kontrollpersonen jeweils die Kinn- und untere Extremitätenmuskulatur untersucht. Im Vergleich zwischen automatischer zu manueller Analyse nach Mayer konnte mittels Bland- Altmann- Diagrammen eine hohe Übereinstimmung erzielt werden. Die Mittelwerte lagen um 0 und die Konfidenzintervalle zwischen +/-15 und +/- 37 Events/h. Da dies deutlich über den errechneten Cut Off Werten lag, ist eine Fehlklassifikation bei beiden Verfahren unwahrscheinlich. Sowohl die SMI- als auch die LMI Werte in der automatischen Analyse ergaben bessere Diskriminierungseigenschaften. Die SMI auto Werte erzielten dabei die besten Werte (**AUC 0,917**).

In der Untersuchung der einzelnen Muskelableitungen im Vergleich mit den etablierten Methoden konnte gezeigt werden, dass die automatische Methode nach Mayer eine ähnlich gute bis bessere Trennschärfe erreicht. Die beste Performance wurde bei **SMI auto chin** gesehen (**Cut Off 47,53 , 90%ige Sensitivität, 88%ige Spezifität**). Der Ferri-Atonie-Index erzielte an der Kinnmuskulatur bei einem Cut Off von 0,94 eine 67%ige Sensitivität und 88%ige Spezifität, die Methode nach L&M in der manuellen Messung bei

einem Cut Off von 2% eine 93%ige Sensitivität und 76%ige Spezifität. Die Ergebnisse an der unteren Extremität (M.tibialis anterior) ergaben deutlich schlechtere Werte. Die LMI auto limb erreichte bei einem Cut Off von 35,4 eine 77% Sensitivität und 69% Spezifität, der Ferri-Atonie-Index bei einem Cut Off von 0,99 eine 83% Sensitivität und 56% Spezifität und die manuelle Auswertung nach den Kriterien von L&M bei einem Cut Off von 4% eine 73% Sensitivität und 81% Spezifität.

Bei der automatischen Analyse nach Mayer handelt es sich um eine elegante und sichere Methode zur Unterscheidung von RBD- Patienten und Gesunden. Sie ist der manuellen Auswertung hinsichtlich Effizienz und diagnostischer Trennschärfe überlegen. Die errechneten Cut Off Werte sollten an größeren Studienkollektiven geprüft und verbessert werden. Die Ergebnisse an der Kinnmuskulatur ergaben die beste Diskriminierung im Vergleich zu den Werten an der unteren Extremität. Zukünftige Studien werden notwendig sein, um zu eruieren, welche Kombination an Muskeln am sinnvollsten sind, um RBD in seiner Komplexität gerecht zu werden.

8.0. Summary

Sleep is one of the most fascinating aspects of human existence. In the 1950s scientists first observed rapid oscillating eye movements during sleep. When awakened, the subjects reported vivid dreams. These phases are known today as REM sleep.

Meanwhile the field of Sleep Medicine has continued to develop and today there are more than 70 known sleep disorders (The International Classification of Sleep Disorders 2005). RBD represents a small proportion of these and was first described by Schenck in 1986. The disease is characterized by a complex acting out of dreams. The dreams are usually of an aggressive or frightening nature and the sufferer can engage in phenomena such as kicking, punching as well as screaming, crying and talking. Another feature is the loss of muscle tone during REM sleep. As a result injuries such as falling out of bed or hitting their bed partner and also sleep deprivation are common symptoms.

RBD is known to predominantly affect males aged between 40-70 years. Although there are currently no reliable data regarding demographics and epidemiology.

RBD can be classified as either primary or idiopathic, or secondary. In the idiopathic form there is no known cause and in the secondary there is a strong link with drugs or neurological disease.

RBD is treatable. In addition to avoiding causative medication, Clonazepam is today the drug of choice. Another option is Melatonin, either in combination or on its own as an alternative to Clonazepam, should it be contraindicated.

Interest in RBD grew, due in part as Schenck et al. in 1996 first described the association between RBD and the development of neurodegenerative disorders such as Parkinson disease or MSA (Schenck and Mahowald 1996). Today RBD is seen as a predictor for the

subsequent development of alpha synucleopathies and raises hope for the development of neuroprotective therapies. For this purpose a secure and valid diagnosis of RBD is needed. In addition to a thorough self and third-party history, a vPSG over several days is considered today the diagnostic gold standard. The identification and evaluation of muscle activity in REM sleep is still an unresolved problem. In the ICSD-2 recommendations only “excessive muscle activity” is mentioned (The International Classification of Sleep 2014). There is neither a uniform definition regarding this excessive muscle activity nor clear cut off values for differentiating between healthy and pathological. The evaluation of PSG is currently performed manually, which is both time intensive and prone to errors. Due to these problems, automated evaluation methods have been developed. Several have been proposed in recent years (Ferri et al.; 2010, Burns et al. 2007; Kempfer et al. 2014).

In the present study the automatic evaluation method of Mayer was examined (Mayer et al. 2008). Here the muscle activities were divided into short (SMI > 0.5 sec) und long (LMI < 0.5 sec), if the muscle activity was exceeded by the amplitude level of background activity by double. To validate this method manual evaluations were made and compared using the same criteria. Furthermore a comparison between already established methods was also examined, whereby the chin and lower extremities muscles of 36 RBD Patients and 25 control subjects were investigated. A correlation was found by comparing automatic and manual analysis using Bland and Altmann Diagrams.

The mean values were around 0 and the confidence intervals between +/- 15 and +/-37 events per hour. As this was significantly above the calculated cut off values, a miscalculation by both methods is improbable. Both SMI and LMI values in the automatic analysis resulted in better discrimination properties. The SMI auto values achieved the best results (AUC 0.917).

It was shown in the investigation of the individual muscle discharges that Mayer's automatic analysis, compared with the established methods, achieved similarly good to better sensitivity. The best result was seen with the auto chin (Cut off 47.53, 90% sensitivity, 88% specificity). The Ferri-Atonie Index at the chin musculature achieved a cut off of 0.94%, a sensitivity of 67% and specificity of 88% and with manual measurement according to the L & M criteria a cut off of 2%, 93% sensitivity and 76% specificity. The results of the lower extremity (M. tibialis anterior) were worse. The LMI auto limb reached a cut off of 35.4%, a 77% sensitivity and 69% specificity, with the Ferri-Atonie-Index a cut off of 0.99, an 83% sensitivity and 56% specificity and manual evaluation (L & M criteria) a cut off of 4%, a 73% sensitivity and 81% specificity.

In Summary it can be concluded, that Mayer's automatic analysis is a more elegant and safer method for the differentiation of RBD Patients and healthy persons. The manual evaluation is superior in regards to efficiency and diagnostic sensitivity. The achieved cut off values should be tested and improved in larger study cohorts. The results of the chin gave the best discrimination compared with the lower extremity. Future studies will be necessary in order to determine which combinations of muscles are most appropriate to assess the complexity of RBD.

9.0.Literaturverzeichnis

The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (2005). 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.

Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. Regeln, Technologie und technische Spezifikationen (2007). 1. Aufl. Heidelberg, Neckar: Steinkopff.

Bamford, C. R. (1993): Carbamazepine in REM sleep behavior disorder. In: *Sleep* 16 (1), S. 33–34.

Benarroch, Eduardo E.; Schmeichel, Ann M.; Parisi, Joseph E. (2002): Depletion of mesopontine cholinergic and sparing of raphe neurons in multiple system atrophy. In: *Neurology* 59 (6), S. 944–946.

Bliwise, Donald L.; He, Liqiong; Ansari, Farzaneh Pour; Rye, David B. (2006): Quantification of electromyographic activity during sleep: a phasic electromyographic metric. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 23 (1), S. 59–67. DOI: 10.1097/01.wnp.0000192303.14946.fc.

Boeve, B. (2003): Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders. Results in 14 patients. In: *Sleep medicine* 4 (4), S. 281–284. DOI: 10.1016/S1389-9457(03)00072-8.

Boeve, B. F.; Silber, M. H.; Saper, C. B.; Ferman, T. J.; Dickson, D. W.; Parisi, J. E. et al. (2007): Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. In: *Brain* 130 (Pt 11), S. 2770–2788. DOI: 10.1093/brain/awm056.

Boeve, Bradley F. (2010): REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1184, S. 15–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.

Boeve, Bradley F.; Molano, Jennifer R.; Ferman, Tanis J.; Smith, Glenn E.; Lin, Siong-Chi; Bieniek, Kevin et al. (2011): Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. In: *Sleep Med* 12 (5), S. 445–453. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.12.009.

Boeve, Bradley F.; Silber, Michael H.; Ferman, Tanis J. (2004): REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 17 (3), S. 146–157. DOI: 10.1177/0891988704267465.

Boissard, Romuald; Fort, Patrice; Gervasoni, Damien; Barbagli, Bruno; Luppi, Pierre-Herve (2003): Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset In: *Eur J Neurosci* 18 (6), S. 1627–1639. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02861.x.

Boissard, Romuald; Gervasoni, Damien; Schmidt, Markus H.; Barbagli, Bruno; Fort, Patrice; Luppi, Pierre-Herve (2002): The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance. A combined microinjection and functional neuroanatomical study. In: *Eur J Neurosci* 16 (10), S. 1959–1973. DOI: 10.1046/j.1460-

9568.2002.02257.x.

Borbély, Alexander A. (1991, ©1984): Das Geheimnis des Schlafs. Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. Im Literaturverzeichnis erw. Ausg. Frankfurt/M: Ullstein (Ullstein Sachbuch).

Burns, Joseph W.; Consens, Flavia B.; Little, Roderick J.; Angell, Karen J.; Gilman, Sid; Chervin, Ronald D. (2007): EMG Variance During Polysomnography As An Assessment For REM Sleep Behavior Disorder. In: *Sleep* 30 (12), S. 1771–1778.

Consens, Flavia B.; Chervin, Ronald D.; Koeppe, Robert A.; Little, Roderick; Liu, Suyu; Junck, Larry et al. (2005): Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. In: *Sleep* 28 (8), S. 993–997.

Crary, Jonathan (2014): 24/7. Schlaflos im Spätkapitalismus. Unter Mitarbeit von Thomas Laugstien. Berlin: Wagenbach, K (Allgemeines Programm - Sachbuch).

Cygan, Fanny; Oudiette, Delphine; Leclair-Visonneau, Laurene; Leu-Semenescu, Smaranda; Arnulf, Isabelle (2010): Night-to-night variability of muscle tone, movements, and vocalizations in patients with REM sleep behavior disorder. In: *J Clin Sleep Med* 6 (6), S. 551–555.

Eisensehr, I.; Linke, R.; Noachtar, S.; Schwarz, J.; Gildehaus, F. J.; Tatsch, K. (2000): Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. In: *Brain* 123 (Pt 6), S. 1155–1160.

Eisensehr, Ilonka; Linke, Reiner; Tatsch, Klaus; Kharraz, Bit; Gildehaus, Josef F.; Wetter, Christian T. et al. (2003): Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. In: *Sleep* 26 (5), S. 507–512.

Fantini, M. L.; Gagnon, J.-F.; Filipini, D.; Montplaisir, J. (2003): The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. In: *Neurology* 61 (10), S. 1418–1420. DOI: 10.1212/WNL.61.10.1418.

Fantini, Maria Livia; Ferini-Strambi, Luigi; Montplaisir, Jacques (2005): Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. In: *Neurology* 64 (5), S. 780–786. DOI: 10.1212/01.WNL.0000152878.79429.00.

Ferri, Raffaele; Manconi, Mauro; Plazzi, Giuseppe; Bruni, Oliviero; Vandi, Stefano; Montagna, Pasquale et al. (2008): A quantitative statistical analysis of the submentalis muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. In: *Journal of Sleep Research* 17 (1), S. 89–100. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00631.x.

Ferri, Raffaele; Rundo, Francesco; Manconi, Mauro; Plazzi, Giuseppe; Bruni, Oliviero; Oldani, Alessandro et al. (2010): Improved computation of the atonia index in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. In: *Sleep medicine* 11 (9), S. 947–949. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.06.003.

FORD, LARRY D. SAN; MORRISON, ADRIAN R.; MANN, GRAZIELLA L.; HARRIS, JONATHAN S.; YOO, LAWRENCE; ROSS, RICHARD J. (1994): Sleep patterning and behaviour in cats with pontine lesions creating REM without atonia. In: *Journal of Sleep Research* 3 (4), S. 233–240. DOI: 10.1111/j.1365-2869.1994.tb00136.x.

- Frauscher, Birgit; Iranzo, Alex; Gaig, Carles; Gschliesser, Viola; Guaita, Marc; Raffelseder, Verena et al. (2012): Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. In: *Sleep* 35 (6), S. 835–847. DOI: 10.5665/sleep.1886.
- Gagnon, J. F.; Bedard, M. A.; Fantini, M. L.; Petit, D.; Panisset, M.; Rompre, S. et al. (2002): REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. In: *Neurology* 59 (4), S. 585–589.
- Gagnon, Jean-Francois; Postuma, Ronald B.; Montplaisir, Jacques (2006): Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. In: *Neurology* 67 (5), S. 742–747. DOI: 10.1212/01.wnl.0000233926.47469.73.
- Gervasoni, Damien; Peyron, Christelle; Rampon, Claire; Barbagli, Bruno; Chouvet, Guy; Urbain, Nadia et al. (2000): Role and Origin of the GABAergic Innervation of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. In: *J. Neurosci.* 20 (11), S. 4217–4225. Online verfügbar unter <http://www.jneurosci.org/content/20/11/4217.full>.
- Greger, Rainer; Windhorst, Uwe (Hg.) (1996): *Comprehensive Human Physiology*: Springer Berlin Heidelberg.
- Gugger, James J.; Wagner, Mary L. (2007): Rapid eye movement sleep behavior disorder. In: *Ann Pharmacother* 41 (11), S. 1833–1841. DOI: 10.1345/aph.1H587.
- Hendricks, J. C.; Morrison, A. R.; Mann, G. L. (1982): Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. In: *Brain Research* 239 (1), S. 81–105.
- Iranzo, Alex; Molinuevo, José Luis; Santamaría, Joan; Serradell, Mónica; Martí, María José; Valldeoriola, Francesc; Tolosa, Eduard (2006): Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder. A descriptive study. In: *The Lancet Neurology* 5 (7), S. 572–577. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70476-8.
- JANZ, D. (1962): The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. In: *Epilepsia* 3, S. 69–109.
- Kempfner, Jacob; Sorensen, Helge B D; Nikolic, Miki; Jennum, Poul (2014): Early automatic detection of Parkinson's disease based on sleep recordings. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 31 (5), S. 409–415. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000065.
- Knudsen, Stine; Gammeltoft, Steen; Jennum, Poul J. (2010): Rapid eye movement sleep behaviour disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency. In: *Brain* 133 (Pt 2), S. 568–579. DOI: 10.1093/brain/awp320.
- Kunz, D.; Bes, F. (1997): Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. In: *Neuropsychobiology* 36 (4), S. 211–214.
- Kunz, D.; Bes, F. (1999): Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. In: *Mov Disord* 14 (3), S. 507–511.
- Kunz, Dieter; Mahlberg, Richard (2010): A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. In: *J Sleep Res* 19 (4), S. 591–596. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x.

- KUNZ, DIETER (2013): Melatonin in rapid eye movement sleep behavior disorder. Why does it work? In: *Sleep Medicine* 14 (8), S. 705–706. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.05.004.
- Lai, Y. Y.; Siegel, J. M. (1988): Medullary regions mediating atonia. In: *J. Neurosci.* 8 (12), S. 4790–4796.
- Lai, Y. Y.; Siegel, J. M. (1990): Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. In: *J Neurosci* 10 (8), S. 2727–2734.
- Lapierre, O.; Montplaisir, J. (1992): Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. In: *Neurology* 42 (7), S. 1371–1374.
- Li, S. X.; Wing, Y. K.; Lam, S. P.; Zhang, J.; Yu, M W M; Ho, C K W et al. (2010): Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). In: *Sleep Med* 11 (1), S. 43–48. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.06.008.
- Lu, Jun; Sherman, David; Devor, Marshall; Saper, Clifford B. (2006): A putative flip-flop switch for control of REM sleep. In: *Nature* 441 (7093), S. 589–594. DOI: 10.1038/nature04767.
- Mayer, Geert; Kesper, Karl; Ploch, Thomas; Canisius, Sebastian; Penzel, Thomas; Oertel, Wolfgang; Stiasny-Kolster, Karin (2008): Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. In: *J Clin Neurophysiol* 25 (1), S. 48–55. DOI: 10.1097/WNP.0b013e318162acd7.
- McCarter, Stuart J.; St Louis, Erik K.; Boeve, Bradley F. (2012): REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. In: *Curr Neurol Neurosci Rep* 12 (2), S. 182–192. DOI: 10.1007/s11910-012-0253-z.
- McGrane, Ian R.; Leung, Jonathan G.; St. Louis, Erik K.; Boeve, Bradley F. (2015): Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. A critical review of evidence. In: *Sleep Medicine* 16 (1), S. 19–26. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.09.011.
- Miyamoto, Tomoyuki; Miyamoto, Masayuki; Iwanami, Masaoki; Kobayashi, Mina; Nakamura, Masaki; Inoue, Yuichi et al. (2009): The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. In: *Sleep Med* 10 (10), S. 1151–1154. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.05.007.
- Morrison, A. R. (1998): The pathophysiology of REM-sleep behavior disorder. In: *Sleep* 21 (5), S. 446–449.
- Ohayon, M. M.; Caulet, M.; Priest, R. G. (1997): Violent behavior during sleep. In: *J Clin Psychiatry* 58 (8), S. 369–76; quiz 377.
- Olson, E. J.; Boeve, B. F.; Silber, M. H. (2000): Rapid eye movement sleep behaviour disorder. Demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. In: *Brain* 123 (2), S. 331–339. DOI: 10.1093/brain/123.2.331.
- Penzel, Thomas (2005): Schlafstörungen. Berlin: Robert Koch-Inst (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 27).
- Plazzi, G.; Corsini, R.; Provini, F.; Pierangeli, G.; Martinelli, P.; Montagna, P. et al. (1997): REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. In: *Neurology* 48 (4), S. 1094–1097.

- Plazzi, Giuseppe; Montagna, Pasquale (2002): Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. In: *Sleep medicine* 3 (5), S. 437–439.
- Postuma, R. B.; Gagnon, J. F.; Vendette, M.; Fantini, M. L.; Massicotte-Marquez, J.; Montplaisir, J. (2009): Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. In: *Neurology* 72 (15), S. 1296–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e.
- Postuma, R. B.; Montplaisir, J. Y.; Pelletier, A.; Dauvilliers, Y.; Oertel, W.; Iranzo, A. et al. (2012): Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. In: *Neurology* 79 (5), S. 428–434. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825dd383.
- Provini, Federica; Vetrugno, Roberto; Pastorelli, Francesca; Lombardi, Carolina; Plazzi, Giuseppe; Marliani, Anna Federica et al. (2004): Status dissociatus after surgery for tegmental ponto-mesencephalic cavernoma: a state-dependent disorder of motor control during sleep. In: *Mov. Disord.* 19 (6), S. 719–723. DOI: 10.1002/mds.20027.
- Ramaligam, Vetrivelan; Chen, Michael C.; Saper, Clifford B.; Lu, Jun (2013): Perspectives on the rapid eye movement sleep switch in rapid eye movement sleep behavior disorder. In: *Sleep Med.* 14 (8), S. 707–713. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.03.017.
- Ramm, Peter (1979): The locus coeruleus, catecholamines, and REM sleep. A critical review. In: *Behavioral and Neural Biology* 25 (4), S. 415–448. DOI: 10.1016/S0163-1047(79)90212-7.
- Rechtschaffen, Allan; Bergmann, Bernard M.; Everson, Carol A.; Kushida, Clete A.; Gilliland, Marcia A. (2002): Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. 1989. In: *Sleep* 25 (1), S. 68–87.
- Ringman, J. M.; Simmons, J. H. (2000): Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil. A report of three cases. In: *Neurology* 55 (6), S. 870–871. DOI: 10.1212/WNL.55.6.870.
- Robin, Xavier; Turck, Natacha; Hainard, Alexandre; Tiberti, Natalia; Lisacek, Frédérique; Sanchez, Jean-Charles; Müller, Markus (2011): pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. In: *BMC Bioinformatics* 12 (1), S. 77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77.
- Sasai, Taeko; Inoue, Yuichi; Matsuura, Masato (2012): Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder. In: *The Tohoku journal of experimental medicine* 226 (3), S. 177–181.
- Schenck, C. H.; Montplaisir, J. Y.; Frauscher, B.; Hogl, B.; Gagnon, J-F; Postuma, R. et al. (2013a): Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy--a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. In: *Sleep Med* 14 (8), S. 795–806. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.02.016.
- Schenck, Carlos H.; Boeve, Bradley F.; Mahowald, Mark W. (2013b): Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. In: *Sleep Med* 14 (8), S. 744–748. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.
- Schenck, Carlos H.; Mahowald, Mark W. (1996): REM SLEEP PARASOMNIAS. In: *Neurologic Clinics* 14 (4), S. 697–720. DOI: 10.1016/S0733-8619(05)70281-4.

- Schenck, Carlos H.; Mahowald, Mark W. (2002): REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. In: *Sleep* 25 (2), S. 120–138.
- Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep parasomnias in adults. In: Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K, eds. *Therapy in Sleep Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:chap 43
- Shouse, Margaret N.; Siegel, Jerome M. (1992): Pontine regulation of REM sleep components in cats. Integrity of the pedunculo-pontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. In: *Brain Research* 571 (1), S. 50–63. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90508-7.
- Siegel, Jerome M. (2006): The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. In: *Nat. Neurosci.* 9 (6), S. 721–722. DOI: 10.1038/nn0606-721.
- Sing, Tobias; Sander, Oliver; Beerenwinkel, Niko; Lengauer, Thomas (2005): ROCR: visualizing classifier performance in R. In: *Bioinformatics (Oxford, England)* 21 (20), S. 3940–3941. DOI: 10.1093/bioinformatics/bti623.
- Sirieux, Chrystelle; Gervasoni, Damien; Luppi, Pierre-Hervé; Léger, Lucienne (2012): Role of the lateral paragigantocellular nucleus in the network of paradoxical (REM) sleep: an electrophysiological and anatomical study in the rat. In: *PloS one* 7 (1), S. e28724. DOI: 10.1371/journal.pone.0028724.
- Spillantini, Maria Grazia; Crowther, R. Anthony; Jakes, Ross; Hasegawa, Masato; Goedert, Michel (1998): α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (11), S. 6469–6473.
- Stiasny-Kolster, Karin; Mayer, Geert; Schafer, Sylvia; Moller, Jens Carsten; Heinzel-Gutenbrunner, Monika; Oertel, Wolfgang H. (2007): The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. In: *Mov Disord* 22 (16), S. 2386–2393. DOI: 10.1002/mds.21740.
- Takeuchi, N.; Uchimura, N.; Hashizume, Y.; Mukai, M.; Etoh, Y.; Yamamoto, K. et al. (2001): Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. In: *Psychiatry Clin Neurosci* 55 (3), S. 267–269. DOI: 10.1046/j.1440-1819.2001.00854.x.
- Tan, A.; Salgado, M.; Fahn, S. (1996): Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. In: *Mov. Disord.* 11 (2), S. 214–216. DOI: 10.1002/mds.870110216.
- Tippmann-Peikert, Maja; Boeve, Bradley F.; Keegan, B. Mark (2006): REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. In: *Neurology* 66 (8), S. 1277–1279. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208518.72660.ff.
- Uchiyama, M.; Isse, K.; Tanaka, K.; Yokota, N.; Hamamoto, M.; Aida, S. et al. (1995): Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. In: *Neurology* 45 (4), S. 709–712. DOI: 10.1212/WNL.45.4.709.
- Vorona, Robert Daniel; Ware, J. Catesby (2002): Exacerbation of REM sleep behavior disorder by chocolate ingestion. A case report. In: *Sleep medicine* 3 (4), S. 365–367. DOI: 10.1016/S1389-9457(02)00008-4.
- Winkelman, John W.; James, Lynette (2004): Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. In: *Sleep* 27 (2), S. 317–321.

10.0. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Geert Mayer für seine außerordentliche Unterstützung und Inspiration. Seine Erfahrung und Expertise auf dem Gebiet des wissenschaftlichen Arbeitens haben mich nachhaltig beeinflusst.

Für seine Geduld und die technische und wissenschaftliche Hilfe möchte ich Dr. rer. nat. Karl Kesper herzlich danken. Der gleiche Dank gilt Frau Bitterlich und Frau Dörr aus dem Schlaflabor in Treysa.

Das statistische Know How und die Leidenschaft bei der Bearbeitung von wissenschaftlichen Problemen haben mich bei Frau Prof. Dagmar Krefting unglaublich beeindruckt. Für Ihre Flexibilität, Hilfsbereitschaft und Inspiration möchte ich mich an dieser Stelle ausdrücklich bedanken.

Nicht zu vergessen mein langjähriger Kommilitone und Freund Herr Dario Guttowski. Er hat mit seinem Geist und seiner zwischenmenschlichen Art die Zeit des wissenschaftlichen Arbeitens bereichert und vorangetrieben.

Ohne die familiäre Unterstützung und die Inspiration meiner Freundin Dipl. Psych. Anna Sofie Krüger wäre all dies nicht möglich gewesen. Vielen Dank dafür!

11.0. Curriculum Vitae

12.0. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende Damen und Herren.

Bartsch	Kill	Olbert
Bauer	Kinscherf	Oliver
Baum	Kircher	Pagenstecher
Baumann	Klose	Plant
Brehm	Köhler	Preisig-Müller
Czubayko	Lill	Renz
Dannlowski	Löffler	Richter
Daut	Lohoff	Röhm
Del Rey	Lüers	Rost
Ellenrieder	Maier	Ruchholtz
Geks	Mayer	Schäfer
Görg	Meissner	Sekundo
Gress	Moll	Stiewe
Grundmann	Müller	Wagner
Hegeler	Mutters	Waldegger
Hoyer	Neubauer	Weihe
Kann	Oertel	Westermann
		Wrocklage
		Wulf

13.0. Ehrenwörtliche Erklärung

14.0. Anhang

Ergebnisse iRBD- Patienten am Kinn

Anzahl	REM Zeit gesamt	SMI Auto chin	LMI Auto chin	SMI manuell chin	LMI manuell chin	Ferri Atonie Index chin	LM Density auto chin	LM Density manuell chin
Rec 15	1140sec	78,95 /h REM	34,74 /h REM	72,63/h REM	31,58/h REM	0,985	3,86%	4,04%
Rec 18	1830sec	127,87 /h REM	297,05 /h REM	129,84/h REM	304,92 /h REM	0,306	13,01%	12,24%
Rec 19	1650sec	161,45 /h REM	211,64 /h REM	161,45 /h REM	218,18/h REM	0,457	20,24%	20,61%
Rec 20	4110 sec	125,26 /h REM	74,45 /h REM	123,5/h REM	74,45/h REM	0,645	3,84%	3,80%
Rec 21	870 sec	136,55 /h REM	91,03 /h REM	132,41/h REM	95,17/h REM	0,568	5,06%	6,21%
Rec 25	4080sec	107,65 /h REM	143,82 /h REM	105/h REM	146,47/h REM	0,253	9,75%	9,41%
Rec 26	3780sec	67,62 /h REM	53,33 /h REM	66,67/h REM	51,43/h REM	0,88	3,92%	4,13%
Rec 27	3660 sec	181,97 /h REM	233,11 /h REM	184,92/h REM	230,16/h REM	0,519	11,69%	11,75%
Rec 28	1830sec	214,43 /h REM	98,36 /h REM	210,5/h REM	94,43/h REM	0,167	5,68%	6,67%
Rec 29	2520sec	102,86 /h REM	74,29 /h REM	107,14/h REM	72,86/h REM	0,263	5,24%	5,16%
Rec 9	3810sec	70,87 /h REM	42,52 /h REM	69,92/h REM	44,41/h REM	0,974	4,67%	4,51%
Rec 30	3570 sec	160,34 /h REM	147,23 /h REM	160,34/h REM	145,21/h REM	0,428	14,29%	14,29%
Rec 31	2520sec	200,00 /h REM	251,43 /h REM	198,57/h REM	257,14/h REM	0,575	11,43%	11,75%
Rec 36	4560sec	142,89 /h REM	60,00 /h REM	127,11/h REM	52,9/h REM	0,782	2,72%	2,68%
Rec 38	2010sec	295,52 /h REM	93,13 /h REM	282,99/h REM	62,69/h REM	0,383	2,29%	2,79%
Rec 40	3180sec	124,53 /h REM	36,23 /h REM	116,6/h REM	45,28/h REM	0,975	2,39%	2,14%
Rec 41	630sec	34,29 /h REM	5,71 /h REM	45,71/h REM	5,71/h REM	0,997	0,63%	0,63%
Rec 42	3540sec	189,15 /h REM	162,71 /h REM	186,56/h REM	150,25/h REM	0,67	9,66%	9,83%
Rec 43	4800sec	21,75 /h REM	12,00 /h REM	23,25/h REM	16,5/h REM	0,993	1,46%	1,42%
Rec 44	3000sec	115,20 /h REM	120,00 /h REM	127,2/h REM	124,8/h REM	0,85	12,00%	10,53%
Rec 46	3420sec	38,95 /h REM	12,63 /h REM	44,21/h REM	10,53/h REM	0,994	1,52%	1,17%
Rec 48	5370sec	56,98 /h REM	20,78 /h REM	52,96/h REM	12,74/h REM	0,995	2,09%	2,94%
Rec 51	5610sec	62,25 /h REM	46,20 /h REM	67,38/h REM	44,28/h REM	0,975	4,56%	5,10%
Rec 53	4200sec	48,86 /h REM	24,86 /h REM	47,14/h REM	16,29/h REM	0,934	2,90%	2,43%
Rec 54	750sec	43,20 /h REM	19,20 /h REM	38,4/h REM	14,4/h REM	0,988	2,13%	2,40%
Rec 59	4020sec	85,07 /h REM	31,34 /h REM	83,28/h REM	25,97/h REM	0,994	3,33%	2,39%
Rec 61	3420sec	63,16 /h REM	43,16 /h REM	65,26/h REM	70,53/h REM	0,959	4,39%	5,67%
Rec 65	3420sec	53,68 /h REM	15,79 /h REM	58,95/h REM	15,79/h REM	0,99	1,23%	1,93%
Rec 66	2190sec	182,47 /h REM	169,32 /h REM	240,00/h REM	166,03/h REM	0,715	16,62%	21,00%
Rec 67	2010sec	103,88 /h REM	100,30 /h REM	102,09/h REM	87,76/h REM	0,763	6,07%	5,07%
Rec 68	4590sec	106,67 /h REM	72,94 /h REM	102,75/h REM	80,78/h REM	0,918	3,66%	5,23%
Rec 69	750sec	91,20 /h REM	28,80 /h REM	86,4/h REM	33,6/h REM	0,551	1,07%	1,87%
Rec 70	3300sec	197,45 /h REM	150,55 /h REM	183,27/h REM	149,45/h REM	0,729		4,97%
Rec 71	4260sec	190,14 /h REM	169,86 /h REM	68,45/h REM	88,73/h REM	0,445	26,53%	2,63%
Rec 72	4230sec	96,17 /h REM	69,79 /h REM	84,26/h REM	70,64/h REM	0,959	5,67%	3,83%

Ergebnisse iRBD- Patienten an den unteren Extremitäten

Anzahl	REM Zeit gesamt	SMI Auto limb	LMI Auto limb	SMI manuell limb	LMI manuell limb	Ferri AI limb	LM Density Auto limb	LM Density manuell limb
Rec 15	1140sec	44,21 /h REM	37,89 /h REM	47,37/h REM	44,21/h REM	0,984	4,04%	3,86%
Rec 18	1830sec	102,30 /h REM	127,87 /h REM	96,4/h REM	120/h REM	0,893	12,02%	11,26%
Rec 19	1650sec	185,45 /h REM	178,91 /h REM	183,27 /h REM	170,18/h REM	0,794	16,73%	16,36%
Rec 20	4110 sec	304,82 /h REM	38,54 /h REM	305,7/h REM	38,54 /h REM	0,975	4,18%	4,28%
Rec 21	870 sec	508,97 /h REM	264,83 /h REM	538/h REM	256,55/h REM	0,958	6,90%	7,13%
Rec 25	4080sec	684,71 /h REM	437,65 /h REM	694,41/h REM	432,35/h REM	0,112	25,15%	25,64%
Rec 26	3780sec	82,86 /h REM	208,57 /h REM	83,81/h REM	210,48/h REM	0,148	80,32%	79,37%
Rec 27	3660 sec	533,11 /h REM	261,64 /h REM	544,92/h REM	184,92/h REM	0,21	21,20%	20,33%
Rec 28	1830sec	228,20 /h REM	47,21 /h REM	226,23/h REM	51,15/h REM	0,123	3,50%	3,93%
Rec 29	2520sec	244,29 /h REM	84,29 /h REM	244,29/h REM	81,43/h REM	0,308	5,56%	5,24%
Rec 9	3810sec	21,73 /h REM	11,34 /h REM	20,79/h REM	11,43/h REM	0,998	1,31%	1,21%
Rec 30	3570 sec	409,41 /h REM	165,38 /h REM	409,41/h REM	122,02/h REM	0,184	9,69%	10,20%
Rec 31	2520sec	250,00 /h REM	68,57 /h REM	241,43/h REM	64,29/h REM	0,117	5,87%	6,11%
Rec 36	4560sec	487,89 /h REM	124,74 /h REM	201,36/h REM	114,47/h REM	0,925	10,96%	10,26%
Rec 38	2010sec	14,33 /h REM	26,87 /h REM	16,12/h REM	28,66/h REM	0,112	50,15%	45,97%
Rec 40	3180sec	65,66 /h REM	18,11 /h REM	78,11/h REM	21,51/h REM	0,99	1,89%	2,20%
Rec 41	630sec	108,57 /h REM	120,00 /h REM	125,71/h REM	120,00/h REM	0,919	13,65%	12,38%
Rec 42	3540sec	95,59 /h REM	37,63 /h REM	101,85/h REM	41,34/h REM	0,975	4,63%	4,92%
Rec 43	4800sec	11,25 /h REM	3,75 /h REM	15,75/h REM	4,5/h REM	0,999	0,29%	0,38%
Rec 44	3000sec	216,00 /h REM	72,00 /h REM	206,4/h REM	66,00/h REM	0,946	8,00%	6,27%
Rec 46	3420sec	131,58 /h REM	77,89 /h REM	123,16/h REM	83,16/h REM	0,977	8,77%	6,08%
Rec 48	5370sec	138,77 /h REM	97,88 /h REM	131,4/h REM	83,7/h REM	0,956	10,13%	7,67%
Rec 51	5610sec	45,56 /h REM	12,19 /h REM	39,14/h REM	8,34/h REM	0,997	1,39%	0,96%
Rec 53	4200sec	3,43 /h REM	10,29 /h REM	2,57/h REM	11,14/h REM	0,996	1,05%	0,95%
Rec 54	750sec	4,80 /h REM	0,00 /h REM	9,6/h REM	0,00/h REM	0,988	0,00%	0,00%
Rec 59	4020sec	16,12 /h REM	4,48 /h REM	12,54/h REM	8,06/h REM	0,997	0,70%	0,85%
Rec 61	3420sec	78,95 /h REM	35,79 /h REM	67,37/h REM	28,42/h REM	0,978	4,50%	4,85%
Rec 65	3420sec	54,74 /h REM	37,89 /h REM	45,26/h REM	12,63/h REM	0,996	1,11%	2,16%
Rec 66	2190sec	198,90 /h REM	113,42 /h REM	221,92/h REM	96,97/h REM	0,893	10,87%	12,60%
Rec 67	2010sec	78,81 /h REM	89,55 /h REM	93,13/h REM	89,55/h REM	0,819	5,77%	4,88%
Rec 68	4590sec	105,88 /h REM	86,27 /h REM	116,86/h REM	92,55/h REM	0,911	4,23%	5,45%
Rec 69	750sec	52,80 /h REM	4,80 /h REM	48,00/h REM	9,6/h REM	0,839	0,27%	1,33%
Rec 70	3300sec	362,18 /h REM	93,82 /h REM	349,1/h REM	92,73/h REM	0,944	8,06%	5,64%
Rec 71	4260sec	207,89 /h REM	49,01 /h REM	191,83/h REM	58,31/h REM	0,971	5,12%	3,76%
Rec 72	4230sec	284,26 /h REM	44,26 /h REM	280,0 /h REM	40,85/h REM	0,985	3,69%	2,08%

Ergebnisse Kontrollen am Kinn

Anzahl	REM gesamt	SMI auto chin	LMI auto chin	SMI manuell chin	LMI manuell chin	Ferri Atonie Index chin	L&M auto chin	L&M manuell chin	
101 4170 sec		34,53 /h REM	25,90 /h REM	40,58/ h REM	22,45/h REM		0,987	3,07%	1,39%
102 2370sec		41,01 /h REM	39,49 /h REM	33,42/h REM	41,01/h REM		0,969	3,71%	1,86%
103 1470sec		29,39 /h REM	9,80 /h REM	46,53/h REM	9,80/h REM		0,995	1,09%	0,82%
104 3060sec		12,94 /h REM	5,88 /h REM	10,59/h REM	5,88/h REM		0,999	0,78%	0,52%
105 2790sec		15,48 /h REM	7,74 /h REM	14,19/h REM	18,06/h REM		0,993	0,36%	0,58%
106 4200sec		11,14 /h REM	13,71 /h REM	22,29/h REM	14,57/h REM		0,989	1,67%	1,57%
107 2182sec		46,20 /h REM	13,20 /h REM	59,4/h REM	11,55/h REM		0,998	1,32%	0,58%
108 3150sec		6,86 /h REM	9,14 /h REM	9,14/h REM	10,29/h REM		0,993	0,89%	0,95%
109 3840sec		6,56 /h REM	5,63 /h REM	14,06/h REM	8,44/h REM		0,995	0,99%	0,68%
110 3840sec		33,75 /h REM	29,06 /h REM	43,125/h REM	36,56/h REM		0,979	2,19%	2,81%
111 2370sec		10,63 /h REM	3,04 /h REM	15,19/h REM	3,04/h REM		1	0,34%	0,42%
112 kein REM		kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	
113 3210sec		5,61 /h REM	6,73 /h REM	14,58/h REM	10,1/h REM		0,994	0,93%	0,87%
114 3420sec		40,00 /h REM	16,84 /h REM	41,05/h REM	25,26/h REM		0,992	1,52%	1,40%
115 2010sec		35,82 /h REM	10,75 /h REM	10,75 /h REM	10,75 /h REM		0,977	1,69%	1,09%
116 3360sec		323,57 /h REM	176,79 /h REM	283,93/h REM	96,43/h REM		0,114	6,73%	7,02%
117 4650sec		257,81 /h REM	90,58 /h REM	251,61/h REM	66,58/h REM		0,141	1,25%	1,46%
118 2850sec		6,32 /h REM	5,05 /h REM	13,89/h REM	8,84/h REM		0,996	0,77%	0,70%
119 1830sec		1880,66 /h REM	149,51 /h REM	1815,74/h REM	141,64/h REM		0,146	7,76%	5,36%
120 2220sec		81,08 /h REM	51,89 /h REM	66,49/h REM	45,41/h REM		0,984	5,41%	4,41%
121 3630sec		134,88 /h REM	60,50 /h REM	151,74/h REM	47,60/h REM		0,841	3,91%	3,80%
122 2589sec		57,01 /h REM	27,81 /h REM	66,74/h REM	27,81/h REM		0,946	2,64%	3,75%
123 3120sec		26,54 /h REM	12,69 /h REM	25,38/h REM	12,69/h REM		0,954	1,03%	1,28%
124 7380sec		36,59 /h REM	11,22 /h REM	34,63/h REM	12,2/h REM		0,979	1,03%	1,25%
125 480sec		7,50 /h REM	45,00 /h REM	7,50/h REM	45,00/h REM		0,916	4,58%	4,58%

Ergebnisse Kontrollen an den unteren Extremitäten

Anzahl	REM gesamt	SMI auto limb	LMI auto limb	SMI manuell limb	LMI manuell limb	Ferri Atonie Index limb	L&M auto limb	L&M manuell limb
101 4170 sec	56,12 /h REM	7,77 /h REM	53,53/h REM	1,73/h REM		1	1,06%	0,24%
102 2370sec	47,09 /h REM	42,53 /h REM	63,8/h REM	37,8/h REM		0,977	5,23%	3,54%
103 1470sec	17,14 /h REM	24,49 /h REM	7,35/h REM	24,49/h REM		0,994	1,50%	0,54%
104 3060sec	144,71 /h REM	16,47 /h REM	100/h REM	9,41/h REM		0,993	1,70%	1,05%
105 2790sec	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
106 4200sec	8,57 /h REM	6,00 /h REM	5,14/h REM	8,57/h REM		0,995	0,76%	0,67%
107 2182sec	62,22 /h REM	20,74 /h REM	66,00/h REM	19,8/h REM		0,995	2,22%	1,65%
108 3150sec	92,57 /h REM	6,86 /h REM	92,57 /h REM	6,86 /h REM		0,997	1,08%	0,70%
109 3840sec	24,38 /h REM	3,75 /h REM	27,19/h REM	2,81/h REM		0,999	0,63%	0,31%
110 3840sec	188,44 /h REM	87,19 /h REM	198,75/h REM	65,625/h REM		0,83	2,71%	3,13%
111 2370sec	209,62 /h REM	31,90 /h REM	200,51/h REM	31,9/h REM		0,992	3,71%	2,78%
112 kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM	kein REM
113 3210sec	158,13 /h REM	66,17 /h REM	143,55/h REM	63,93/h REM		0,876	5,24%	7,04%
114 3420sec	263,16 /h REM	29,47 /h REM	213,68/h REM	16,84/h REM		0,995	4,44%	1,52%
115 2010sec	877,61 /h REM	170,15 /h REM	986,86/h REM	102,09/h REM		0,982	3,48%	5,57%
116 3360sec	182,14 /h REM	64,29 /h REM	183,21/h REM	45,00/h REM		0,061	2,38%	3,27%
117 4650sec	643,35 /h REM	214,45 /h REM	672,77/h REM	164,13/h REM		0,062	0,52%	0,60%
118 2850sec	7,58 /h REM	7,58 /h REM	13,89/h REM	10,11/h REM		0,996	0,91%	0,98%
119 1830sec	525,25 /h REM	33,44 /h REM	501,64/h REM	43,28/h REM		0,894	7,65%	6,89%
120 2220sec	173,51 /h REM	12,97 /h REM	136,22/h REM	9,73/h REM		0,967	4,77%	5,41%
121 3630sec	119,01 /h REM	24,79 /h REM	112,07/h REM	20,83/h REM		0,986	2,64%	2,98%
122 2589sec	161,25 /h REM	35,00 /h REM	176,6/h REM	33,37/h REM		0,965	2,85%	3,06%
123 3120sec	573,46 /h REM	176,54 /h REM	586,15/h REM	125,77/h REM		0,825	13,65%	16,09%
124 7380sec	305,37 /h REM	195,61 /h REM	273,17/h REM	187,32/h REM		0,748	27,07%	25,23%
125 480sec	240,00/h REM	60,00/h REM	292,5/h REM	82,5/h REM		0,955	5,38%	7,08%